

**THERAPIE DER IDIOPATHISCHEN OLIGOZOOSPERMIE
MIT DEM TESTOSTERONAROMATASEHEMMER
TESTOLACTON**

FRANZISKA REITER

1986

AUS DER DERMATOLOGISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK

DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Vorstand: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Otto Braun-Falco

THERAPIE DER IDIOPATHISCHEN OLIGOZOOSPERMIE MIT DEM

TESTOSTERONAROMATASEHEMMER TESTOLACTON

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von

Franziska Reiter

aus

Garmisch-Partenkirchen

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr.med. W.-B. Schill

Mitberichterstatter: Prof. Dr.med. Dr.h.c. O. Braun-Falco

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: */.

Dekan: Prof. Dr.med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 11.12.1986

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	Seite
<u>1. Einleitung</u>	1
1.1. Problematik der männlichen Infertilität	1
1.2. Klassifizierung und Therapiemöglichkeiten der männlichen Infertilität	1
1.2.1. Keine Therapiemöglichkeit	1
1.2.2. Kausale Therapie	1
1.2.2.1. Operative Verfahren	1
1.2.2.2. Medikamentöse Verfahren	1
1.2.3. Empirische Therapie bei Patienten mit idiopathischen Fertilitätsstörungen	2
1.3. Testolacton	5
1.3.1. Pharmakologie	5
1.3.2. Anwendungsbereich von Testolacton	6
<u>2. Fragestellung</u>	8
<u>3. Methodik</u>	10
3.1. Patienten	10
3.2. Protokoll	12
3.3. Spermatologische und hormonelle Untersuchungen	13
3.3.1. Spermatologische Untersuchungen	13
3.3.2. Hormonelle Untersuchungen	14
3.4. Statistische Auswertung	14
<u>4. Ergebnisse</u>	16
4.1. Spermatologische Parameter	16
4.1.1. Spermatozoendichte	16
4.1.2. Gesamtspermatozoenzahl	19
4.1.3. Motilität	21
4.1.3.1. Prozentualer Anteil beweglicher und	

II

4.1.3.2.	Dichte beweglicher und lebhaft beweglicher Spermatozoen	24
4.1.4.	Morphologie	27
4.1.4.1.	Prozentualer Anteil morphologisch normaler Spermatozoen	27
4.1.4.2.	Dichte morphologisch normaler Spermatozoen	29
4.1.5.	Volumen des Ejakulats	30
4.2.	Hormonbefunde	30
4.2.1.	Testosteron	30
4.2.2.	Östradiol	31
4.2.3.	Testosteron/Östradiol-Quotient	32
4.2.4.	Luteinisierendes Hormon	33
4.2.5.	Follikelstimulierendes Hormon	34
4.3.	Schwangerschaften	34
4.4.	Nebenwirkungen	35
4.5.	Vergleich Kallikrein - Testolacton	35
5.	<u>Diskussion</u>	41
6.	<u>Zusammenfassung</u>	47
7.	<u>Anhang</u>	49
8.	<u>Literaturverzeichnis</u>	68

III

Abkürzungen und Symbole

FSH	Follikelstimulierendes Hormon
LH	Luteinisierendes Hormon
T	Testosteron
E ₂	Östradiol
TL	Testolacton
HCG	Choriongonadotropin



Anstieg



Abfall



Keine Veränderung



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547927_0092

1. Einleitung

1.1. Problematik der männlichen Infertilität

Bei ungewollt kinderlosen Partnerschaften liegt in 40 - 50 % der Fälle eine Mitbeteiligung des Mannes vor (43). Da die Pathophysiologie des männlichen Reproduktionsgeschehens noch immer nicht hinreichend erforscht ist, gestalten sich Diagnostik und Therapie der männlichen Infertilität oft schwierig (42).

1.2. Klassifizierung und Therapiemöglichkeiten der männlichen Infertilität

1.2.1. Keine Therapiemöglichkeit

Keine Therapiemöglichkeit besteht bei Patienten, deren Infertilität auf einer Chromosomenaberration beruht. Auch in Fällen von primärem Hodenschaden mit erhöhter Gonadotropinbasisekretion - vor allem FSH - ist eine Therapie nicht erfolgversprechend (39).

1.2.2. Kausale Therapie

1.2.2.1. Operative Verfahren

Einer operativen Behandlung müssen alle Patienten mit Varikozele, Verschlüßazoospermie oder Aplasien und Stenosen der ableitenden Samenwege zugeführt werden (43).

1.2.2.2. Medikamentöse Verfahren

Eine spezifische medikamentöse Therapie ist in folgenden Fällen möglich (39):

- Substitutionstherapie bei hypogonadotropem Hypogonadismus
- Antibiotika- und Antiphlogistikatherapie bei entzündlich bedingten Störungen (31)
- Prolactinhemmung durch Bromocriptin bei Hyperprolactinämie
- Kortikosteroidtherapie bei immunologisch bedingten Störungen.

Weitere Ursachen, die eventuell ausgeschaltet bzw. therapeutisch angegangen werden können, sind

- Genußgifte wie Alkohol und Nikotin sowie Umweltnoxen (39,33)
- Psychische Ursachen, wobei sich ein Therapieversuch mit Psychopharmaka oder Spasmolytika anbietet (39)
- Infektionen und konsumierende Erkrankungen

1.2.3. Empirische Therapie bei Patienten mit idiopathischen Fertilitätsstörungen

30 % der infertilen Patienten in einer andrologischen Sprechstunde leiden jedoch unter einer idiopathischen Fertilitätsstörung (41); d.h. bei ihnen trifft keine der oben genannten Ursachen zu, sie können somit auch keiner kausalen Therapie zugeführt werden. Wahrscheinlich beinhaltet diese Gruppe Störungen der verschiedensten Ätiologien, so daß sich die oben erwähnte Problematik in Diagnose und Therapie ergibt. Aus diesem Grund bleibt diesen Patienten nur die Möglichkeit einer empirischen Therapie (39).

Folgende Therapieverfahren werden derzeit angewandt:

Bei normogonadotroper idopathischer Oligozoospermie kann eine Stimulationstherapie mit Humangonadotropinen durchgeführt werden. Man geht bei dieser Therapie davon aus, daß bei den Patienten ein relativer FSH-Mangel besteht (39). Die Schwangerschaftsquote lag in einer Untersuchung von Schill und Mitarbeitern bei 30 % (39).

Desweiteren bietet sich eine Stimulationstherapie mit Anti-östrogenen - wie Clomiphen und Tamoxifen - an. Diese Substanzen besetzen Östrogenrezeptoren im Hypothalamus, führen so zu einer Freisetzung von Releasing-Hormonen und in der Folge zu einem Anstieg von FSH, LH, dadurch auch von Testosteron (49). In letzter Zeit wird zusätzlich auch ein direkter Effekt des Antiöstrogens auf testikulärer Ebene diskutiert (41, 42). Mit Clomiphen, das - vor allem in hoher Dosierung - auch eine östrogene Potenz besitzt (39), wurde über Schwangerschaftsquoten zwischen 16 % (34) und 36,4 % (53) berichtet. Unter Therapie mit Tamoxifen, das eine weit geringere östrogene Aktivität besitzt (7, 49), konnten Schwangerschaftsquoten von 33 % (7) bzw. 38 % (37) erzielt werden.

Bei der Testosteronreboundtherapie wird durch die Gabe von hochdosiertem Testosteron (200 - 250 mg Testosteronönanthrat/Woche) die Gonadotropinsekretion aus dem Hypophysenvorderlappen gebremst und somit auch die Spermatogenese für die Dauer der Therapie gehemmt. Nach Absetzen des Präparates kommt es zu einer vermehrten Ausschüttung von Gonadotropinen und einer überschießenden Spermatogenese (27, 39). Diese Therapie beinhaltet jedoch die Gefahr einer dauerhaft gestörten Spermatogenese (39).

Ob die teilweise beobachtete Verbesserung der Spermaqualität bei einer niedrig dosierten Androgentherapie durch einen Effekt auf den Hoden oder auf die akzessorischen Geschlechtsdrüsen bewirkt wird, ist nicht geklärt (39). Die Schwangerschaftsquoten betragen bei Untersuchungen von Wang und Mitarbeitern 0 % (52), von Schill und Mitarbeitern 11 % (39).

Über eine Verbesserung der Mikrozirkulation in Epididymis und Testis wirkt bei systemischer Verabreichung das Methyl-xanthin-Derivat Pentoxifyllin (40). Schill konnte mit dieser Therapie eine Verbesserung der Progressivmotilität der Spermatozoen sowie eine Schwangerschaftsquote von 37 % bei Patienten mit idiopathischer Asthenozoospermie nachweisen; bei Pa-

tienten mit idiopathischer Oligozoospermie betrug die Schwangerschaftsquote jedoch nur 17 % (40). Auch Wang und Mitarbeiter fanden bei Patienten mit Oligozoospermie keine Verbesserung der Spermaqualität; die Schwangerschaftsquote betrug 0 %.

Kallikrein setzt ubiquitär im Körper Kinine frei, die neben ihrer Wirkung auf Blutdruck, glatte Muskulatur und Gefäßpermeabilität einen Effekt auf die Spermatogenese zeigen (38). Thiel und Mitarbeiter konnten keine Besserung der Spermatozoendichte und -motilität beobachten, erreichten aber eine Schwangerschaftsquote von 39,1 % (47). Török fand bei 69 Patienten eine Erhöhung der Dichte und Motilität der Spermatozoen. 15 Schwangerschaften wurden nachgewiesen (48). Batterink und Mitarbeiter konnten keine Besserung der Spermatozoenmotilität bei 19 Männern mit Asthenozoospermie feststellen und berichten von 2 Schwangerschaften (3). Neumann und Mitarbeiter fanden bei einer Untersuchung mit 90 Patienten, die unter Asthenozoospermie litten, eine Verbesserung der Spermatozoenmotilität in 25 % der Fälle (26). Schill konnte in einem Doppelblindversuch die Wirksamkeit von Kallikrein in der Behandlung der idiopathischen Oligozoospermie aufzeigen. Es ergaben sich Verbesserungen in Spermatozoendichte und -motilität sowie eine Schwangerschaftsquote von 38 % (35,36).

Neben den oben erwähnten Therapiemöglichkeiten finden sich in letzter Zeit neue Therapieansätze, die sich noch in der Phase der klinischen Erprobung befinden. Es sind dies z.B. die pulsatile Therapie mit Gonadotropin-Releasing-Hormonen, die Verabreichung gonadotroper Substanzen, die Beeinflussung von Mediatoren auf testikulärer Ebene und die Therapie mit Prostaglandinsynthesehemmern (41, 42).

Einen weiteren neuen Ansatz bietet die Therapie mit dem Testosteronaromatasehemmstoff Testolacton. Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung der Möglichkeit einer erfolgversprechenden Therapie der idiopathischen normogonadotropen Oligozoospermie mit dieser Substanz.

1.3. Testolacton

1.3.1. Pharmakologie

Delta-1-Testolacton (17- α -oxa-d-homo-1,4 Androstendiene-3, 17-dione; Fludestrin, Squibb-Heyden) ist ein Lactonderivat des Testosterons (24).

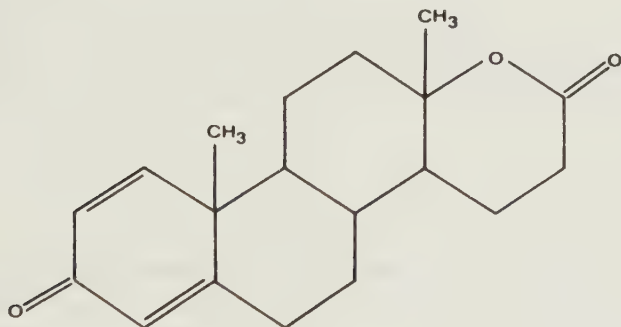


Abb. 1: Strukturformel von Delta-1-Testolacton

Delta-1-Testolacton besitzt keine eigene androgene, östrogene oder gestagene Aktivität, fördert jedoch die Stimulation der akzessorischen Geschlechtsdrüsen durch Testosteron (19). Siiteri und Mitarbeiter zeigten durch in vitro Untersuchungen an menschlichem Plazentagewebe eine Hemmung der Aromatisierung von Androstendion durch Testolacton sowie eine absolute Spezifität von placentarem mikrosomalem Cytochrom P-450 für Aromatasesubstrate, -zwischenprodukte und Aromatasehemmer wie Delta-1-Testolacton. In vivo fanden sie bei 2 Männern eine Hemmung der Aromatisierung von Androstendion zu Östron von 50 - 80 % (46). Barone und Mitarbeiter zeigten, daß Delta-1-Testolacton die periphere Aromatisierung von Androstendion zu Östron bei Frauen in der Postmenopause hemmt (2). Weitere Untersuchungen an Männern bestätigten die Hypothese der Aromatasehemmung durch Testolacton (8, 18, 23). Dao untersuchte in vitro die Wirkungsweise von Testolacton an Mammatumoren und wies eine kompetitive Hemmung der Aromatase durch Delta-1-Testolacton

von 75 - 88 % nach. Er fand eine Hemmung der Aromatisierung sowohl von Androstendion zu Östron als auch von Testosteron zu Östradiol (9).

Hoch dosiert hemmt Testolacton bei Ratten die Bindung von Dihydrotestosteron an die Androgenrezeptoren der Prostata, zeigt also einen antiandrogenen Effekt; beim Menschen konnte jedoch keine antiandrogene Wirkung beobachtet werden (51).

Nagler und Mitarbeiter fanden bei Ratten nach Testolactongabe keine Änderung der Östradiol- und Testosteronkonzentrationen im Serum (24).

1.3.2. Anwendungsbereich von Testolacton

Zur Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms wird Testolacton seit langem mit Erfolg angewandt (4, 9, 20, 21, 28, 29, 30, 32, 52). Hilf und Mitarbeiter zeigten 1963, daß Delta-1-Testolacton ebenso wie die in der Therapie des Mammakarzinoms eingesetzten Steroide die RNS/DNS-Relation in transplantierten R-3230-S-Tumoren bei Fischerratten erhöht. Diese Verschiebung der Nucleinsäuren in Tumorgewebe ist ein Kriterium der Tumor-Wirksamkeit androgener Hormone und bestätigt darüberhinaus die Annahme, daß diese Substanzen über die DNS die Zellteilung in Mammatumoren beeinflussen (12). Der genaue Wirkungsmechanismus ist zwar nicht bekannt, postuliert wird jedoch die Hemmung der Aromatisierung von Androgenen zu Östrogenen im Tumor selbst (2, 9). Die Remissionsraten entsprechen denen einer Therapie mit Androgenen (4, 28, 29), ohne daß das Medikament eine virilisierende Wirkung entfaltet (28, 29). Manche Autoren empfehlen eine Dosierung von 100 mg Testolacton 3 - 5 x wöchentlich i.m. (21, 29), andere 1000 mg/die oral (4, 44, 52). Nebenwirkungen werden im wesentlichen erst ab einer Dosierung von 2000mg/die oral beobachtet und äußern sich vor allem in gastrointestinalen Beschwerden (32, 44, 52). Bei einer Dosierung von 1000 mg/die oral wurden keine Veränderungen von Hämatokrit, BSG, sGOT, alkalischer

Phosphatase, Bilirubin und Lipoproteinen gefunden. Lediglich die Calciumkonzentration im Harn sank ohne eine entsprechende Veränderung der Serumkonzentration (4).

In Kombination mit 5-Fluorouracil wurde Testolacton auch zur Therapie des Pankreaskarzinoms erprobt. Ein Erfolg konnte nicht verzeichnet werden (11).

Vigersky und Glass versuchten als erste eine Testolactontherapie an 10 Männern mit idiopathischer Oligozoospermie und konnten dabei gute Erfolge zeigen (50). Bei ihrer Studie gingen sie von der Erkenntnis aus, daß Östradiol - wie Kalla nachwies (16) - die Spermatogenese hemmt.

2. Fragestellung

Angeregt durch die positiven Ergebnisse von Vigersky und Glass (50) wurde in der Andrologischen Ambulanz der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München an einigen Männern mit idiopathischer Oligozoospermie eine hoch dosierte Therapie mit Testolacton im Sinne einer prospektiven Studie durchgeführt.

Die Wirkung dieser Testolactontherapie zu untersuchen ist Aufgabe dieser Arbeit, wobei insbesondere die spermatologischen und hormonellen Parameter in ihrem zeitlichen Verlauf ausgewertet werden sollten.

Vor der Testolactontherapie waren alle Patienten mit Kallikrein behandelt worden, so daß am selben Patientengut ein Vergleich der Wirkung von Kallikrein und Testolacton ermöglicht wurde.

Retrospektiv wurden die Patienten in "Responder" und "Non-Responder" eingeteilt, um mögliche Unterschiede in der Auswirkung der Therapie auf die Hormonparameter zwischen dem Gesamtkollektiv und den Respondern erfassen zu können.

An Störfaktoren, die sich bei einer Untersuchung dieser Art kaum ausschalten lassen, müssen bei der Betrachtung des Ergebnisses berücksichtigt werden:

- Unregelmäßige Einnahme des Medikaments durch den Patienten
- Eventuelle Fertilitätsstörungen der Partnerin
- Häufigkeit des Geschlechtsverkehrs
- Die mögliche Nichtbeachtung der geforderten sexuellen Karenzzeit vor jeder Untersuchung
- Unerkannte infektiöse oder andere Erkrankungen des Patienten während der Therapie
- Auf die Spermatogenese sich auswirkende psychische Faktoren.

Dieser Untersuchung liegt folgende Hypothese zugrunde:

- Östradiol hemmt die Spermatogenese (15, 16, 45)
- Testolacton senkt als Testosteronaromatasehemmer die Östradiolkonzentration
- Unter dieser Voraussetzung müßte durch eine Testolactontherapie eine Verbesserung der Spermaqualität zu erreichen sein.

3. Methodik

3.1. Patienten

Folgende Eingangsvoraussetzungen mußten Patienten erfüllen, um einer Testolactontherapie zugeführt und in die Studie aufgenommen zu werden:

- Zweimal eine Spermatozoendichte von weniger als 20 Mill/ml vor Beginn der Behandlung
- Normogonadotropie; d.h.
 - Testosteronkonzentration 3,0 - 10,0 ng/ml Serum
 - LH-Konzentration 0,9 - 3,5 ng/ml Serum
 - FSH-Konzentration 0,9 - 3,5 ng/ml Serum
- Keine regelmäßige Medikamenteneinnahme
- Regelrechter klinischer Untersuchungsbefund; d.h.
 - Beide Hoden größer als 15 ml
 - Keine Veränderungen im Nebenhodenbereich
 - Keine Varikozele
- Eine ungewollt kinderlose Partnerschaft von mindestens einem Jahr
- Eine mindestens dreimonatige, erfolglose Kallikreintherapie.

Untersucht wurden die spermatologischen und hormonellen Daten von 13 Patienten, die in der Zeit von Juni 1983 bis September 1984 eine Testolactontherapie erhalten hatten.

Das Alter der Patienten betrug bei Therapiebeginn $31,5 \pm 0,9$ Jahre, das Alter der Partnerinnen $26,8 \pm 1,1$ Jahre. Ein un-erfüllter Kinderwunsch bestand bei den Patienten seit $4,1 \pm 0,6$ Jahren (jeweils Mittelwert und mittlerer Fehler des Mittelwertes) (Siehe Tabelle 1 folgende Seite).

Bei allen Partnerinnen der Patienten erfolgte laut anamnestischen Angaben der Eisprung regelmäßig. Ein gynäkologischer Untersuchungsbefund lag aber nur in wenigen Fällen vor. Zwei Frauen waren bereits in einer früheren Partnerschaft gravide.

Patient Nr. Initialen	Alter des Patienten in Jahren	Alter der Partnerin in Jahren	Kinderwunsch seit Jahren
1 D.G.	32	28	2
2 J.D.	28	26	2
3 F.F.	34,5	30	4
4 M.H.	34	27	7
5 G.R.	33	31	4
6 B.G.	31,5	27	5
7 L.H.	32	/	5
8 G.A.	26,5	19	3
9 L.B.	36	27	9
10 M.R.	28	21	2
11 K.K.	26,5	25	3
12 O.M.	32	30	5
13 H.U.	36	31	2
n	13	12	13
Mittelwert	31,5	26,8	4,1
Standard- abweichung	3,2	3,76	2,14
Mittlerer Feh- ler des Mit- telwertes	0,9	1,1	0,6

Tab. 1: Alter der Patienten und ihrer Partnerinnen sowie Dauer des unerfüllten Kinderwunsches zu Beginn der Testolactonbehandlung

12 Patienten litten an einer idiopathischen normogonadotropen Oligo-Asthenozoospermie, ein Patient an einer idiopathischen normogonadotropen Oligozoospermie.

Vor Therapiebeginn mit Testolacton war für $2,5 \pm 0,3$ Monate (Mittelwert und mittlerer Fehler des Mittelwertes) keine andere Therapie eingesetzt worden.

3.2. Protokoll

Folgende Kontrolluntersuchungen wurden durchgeführt:

Spermatogramme wurden 1,5 Monate vor Therapiebeginn angefertigt, desweiteren unmittelbar vor Therapiebeginn, nach 1 Monat, nach 3 Monaten und nach 6 Monaten Therapie (Therapieende) und 2,5 Monate nach Therapieende. Die Spermatogramme vor und während der Therapie konnten von allen 13 Patienten erhoben werden, den Untersuchungstermin 2,5 Monate nach Beendigung der Therapie nahmen nur 12 Patienten wahr.

Zur Bestimmung der Hormonkonzentrationen in gepooltem Serum erfolgten je 3 Blutabnahmen im Abstand von jeweils 15 Minuten direkt vor Therapiebeginn, nach 1 Monat und nach 3 Monaten Therapie. Leider fehlt von Patient Nr.11 der Vergleichswert vor Beginn der Therapie; von den Patienten Nr.2 und Nr.4 konnten die Hormonwerte überhaupt nicht ermittelt werden, so daß in die Arbeit nur die Hormonwerte von 10 Patienten eingehen.

Wie oben erwähnt, waren alle Patienten vor der Testolactontherapie mit Kallikrein behandelt worden. Die Patienten Nr.1, 5, 8 und 9 erhielten Kallikrein außerhalb der Klinik, so daß der Vergleich Testolacton - Kallikrein nur bei den verbleibenden 9 Patienten durchgeführt werden konnte. Von den Patienten, die eine Kallikreinbehandlung im Hause erhalten hatten, lagen 2 Spermiogrammbefunde vor Kallikreinthherapie sowie ein Spermiogrammbefund nach 3-monatiger Therapie vor.

Während der Testolactontherapie wurde den Patienten über einen Zeitraum von $6,7 \pm 0,6$ Monaten (Mittelwert und mittlerer Fehler des Mittelwertes) pro Tag 1000 mg Delta-1-Testolacton (Fludestrin^R, Squibb-Heyden) oral in Form von 2 x 10 in Wasser gelösten Tabletten verabreicht.

Um Auskunft über eine eventuell eingetretene Schwangerschaft und über aufgetretene Nebenwirkungen der Therapie zu erbiten, wurde allen Patienten frühestens 6 Monate nach Beendi-

gung der Therapie ein Fragebogen zugesandt.

3.3. Spermatologische und hormonelle Untersuchungen

3.3.1. Spermatologische Untersuchungen

Vor jeder Untersuchung mußte der Patient eine sexuelle Karenzzeit von 5 Tagen einhalten. Das durch Masturbation in der Klinik gewonnene Ejakulat wurde nach den Angaben von Schirren (43) im andrologischen Labor der Dermatologischen Klinik der Universität München untersucht.

Bestimmt wurden:

- Ejakulatvolumen in ml
- Anzahl der Spermatozoen pro ml = Spermatozoendichte
- Prozentualer Anteil der beweglichen Spermatozoen = Globalmotilität
- Prozentualer Anteil der lebhaft beweglichen Spermatozoen = Progressivmotilität
- Prozentualer Anteil der morphologisch normalen Spermatozoen = Morphologie

Aus diesen Laborwerten wurden zusätzlich berechnet:

- Gesamtzahl der Spermatozoen pro Ejakulat
- Dichte der beweglichen Spermatozoen in Mill/ml
- Dichte der lebhaft beweglichen Spermatozoen in Mill/ml
- Dichte der morphologisch normalen Spermatozoen in Mill/ml

Als Normwerte galten hierbei:

- Ejakulatvolumen: 2 - 6 ml
- Spermatozoendichte: ≥ 20 Millionen/ml
- Anteil der beweglichen Spermatozoen: ≥ 60 %
- Anteil der lebhaft beweglichen Spermatozoen: ≥ 40 %
- Normal geformte Spermatozoen: ≥ 60 %
- pH-Wert des Ejakulats: 7,0 - 7,8

3.3.2. Hormonelle Untersuchungen

Die Bestimmung der Hormonkonzentrationen im Serum der Patienten wurde freundlicherweise von Herrn Professor Schweikert - Medizinische Universitätspoliklinik Bonn - übernommen.

Im Labor wurden folgende Methoden angewandt:

- LH: RIA-gnost hLH Hoechst AG (Behringwerke)
- FSH: RIA-gnost hFSH Hoechst AG (Behringwerke)
- E₂: Direkt ¹²⁵J Estradiol 17 B, RSL (Radioassay Systems Laboratories, Inc., Carson, California)
- Testosteron wurde nach den Angaben von Dekker (10) und Manlimos (22) bestimmt.

3.4. Statistische Auswertung

Von den Daten der spermatologischen Parameter wurden jeweils Mittelwert, Standardabweichung und mittlerer Fehler des Mittelwertes, Median und Vertrauensbereich des Medians berechnet. Da die Daten einer De-Moivre-Verteilung nicht gehorchen, ist der Darstellung durch den Median der Vorzug zu geben (14).

Um einen Vergleichswert "vor Beginn der Behandlung" zu erhalten, wurde bei den einzelnen Parametern ein arithmetisches Mittel zwischen dem Wert 1,5 Monate vor Therapiebeginn und dem Wert direkt vor Therapiebeginn gebildet.

Einige Darstellungen benötigen auch einen Wert "unter Therapie". Dazu wurde unter Berücksichtigung der Spermatogenese-Reifungs- und Transportzeit der Spermatozoen von insgesamt ca. 90 Tagen (34) das arithmetische Mittel der Werte aus den Untersuchungen 3 Monate und 6 Monate nach Therapiebeginn gebildet.

Zur vergleichenden Darstellung der Wirkung von Kallikrein wurde ebenfalls ein Mittel aus 2 Untersuchungen vor Therapiebe-

ginn gebildet, zur Untersuchung des Therapieerfolges von Kallikrein wurden die Werte eines Spermioграмms nach 3-monatiger Therapie verwendet.

Bei den Hormonbefunden wurden Mittelwerte, Standardabweichung und mittlere Fehler der Mittelwerte berechnet.

Retrospektiv wurden die Patienten in "Responder" und "Non-Responder" eingeteilt. Als Kriterium galt ein Anstieg der Spermatozoendichte um mindestens 50 % unter Testolactontherapie.

Bei der statistischen Auswertung der spermatologischen und hormonellen Befunde wurde auf den Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben zurückgegriffen (14). Verglichen wurden jeweils die Werte unter Therapie mit denjenigen vor Therapie.

Für den Vergleich Kallikrein - Testolacton wurden Unterschiede im Anstieg bzw. Abfall der jeweiligen spermatologischen Parameter ebenfalls mit Hilfe des Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben geprüft.

Das Signifikanzniveau wurde generell auf $2\alpha = 0,05$ festgesetzt.

4. Ergebnisse

4.1. Spermatologische Parameter

4.1.1. Spermatozoendichte

Zur Veranschaulichung der Verteilung des Patientenkollektivs bezüglich der Spermatozoendichte vor bzw. während der Testolactontherapie wurden Säulendiagramme erstellt (Abb.2 und 3).

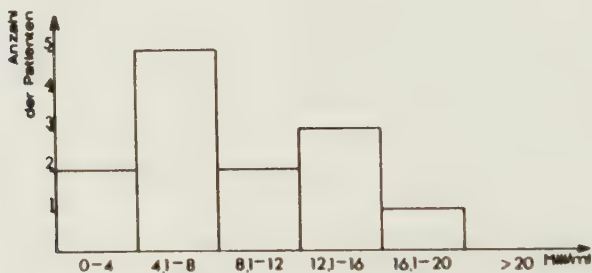


Abb. 2: Patientenverteilung bezüglich der Spermatozoendichte (Mill/ml) vor Testolactontherapie. n = 13

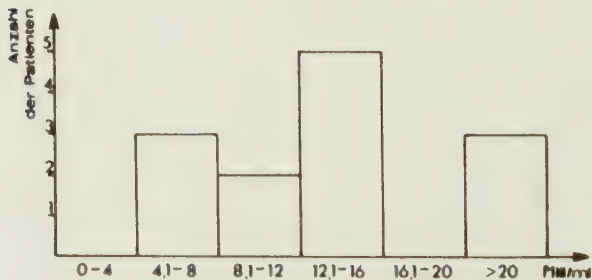


Abb. 3: Patientenverteilung bezüglich der Spermatozoendichte (Mill/ml) unter Testolactontherapie. n = 13

Aus beiden Diagrammen ist eine Verlagerung der Verteilung nach rechts deutlich ersichtlich. Bei 3 Männern (=23,1 %)

überschritt die Spermatozoendichte den Grenzwert von 20 Millionen Spermatozoen/ml. Sie erreichte damit laut WHO-Definition Normalwerte. Bei 12 Patienten (=92,3 %) ließ sich ein Anstieg der Spermatozoendichte feststellen. Um 5,1 % niedriger als vor Therapie lag sie bei einem Patienten. Der Anstieg betrug zwischen 16,9 % und 219,4 %. Aus Tabelle 2 (Anhang) sind die einzelnen Werte ersichtlich.

Vor Beginn der Testolactontherapie lag die Spermatozoendichte bei 7,8 Mill/ml (Median). Nach 1 Monat Behandlung war noch kein Anstieg nachweisbar. Nach 3 Monaten Therapie kam es jedoch zu einer Verbesserung um 58,9 % auf 12,4 Mill/ml ($2\alpha < 0,02$), nach 6 Monaten betrug der Anstieg gegenüber dem Ausgangswert 39,7 % bei einem Median von 10,9 Mill/ml ($2\alpha < 0,01$). Zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung 2,5 Monate nach Beendigung der Therapie war kein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert vor Therapie feststellbar.

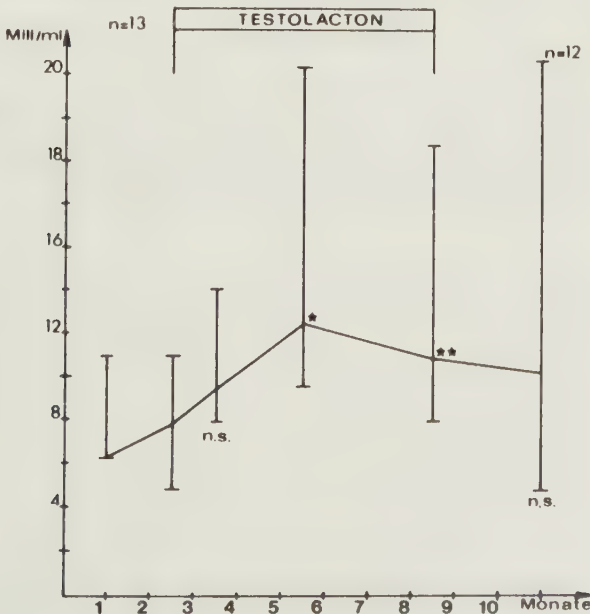


Abb. 4: Spermatozoendichte (Mill/ml). Mediane und Vertrauensbereich der Mediane. * = $2\alpha < 0,02$; ** = $2\alpha < 0,01$; n.s. = nicht signifikant.

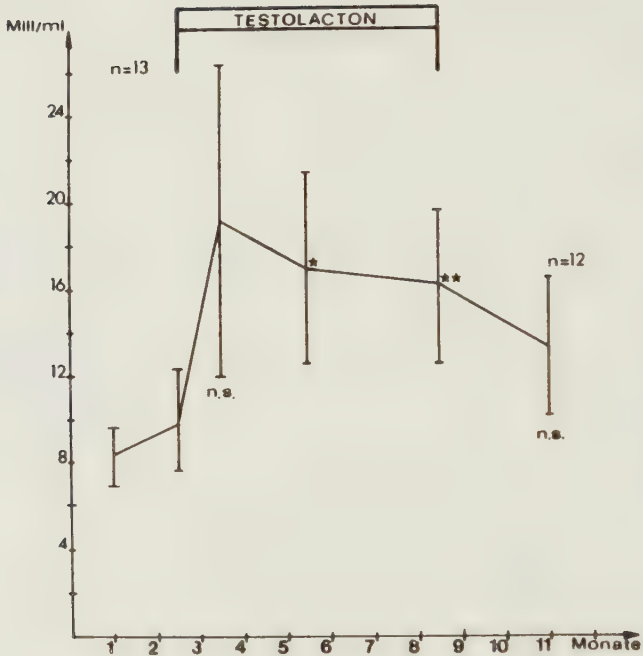


Abb. 5: Spermatozoendichte (Mill/ml). Mittelwerte und mittlere Fehler der Mittelwerte. * = $2\alpha < 0,02$; ** = $2\alpha < 0,01$; n.s. = nicht signifikant.

Abbildung 4 und 5 veranschaulichen diese Entwicklung anhand der Mediane bzw. Mittelwerte. In Abbildung 6 sind durch die einzelnen Linien zusätzlich die individuellen Werte der einzelnen Patienten dargestellt.

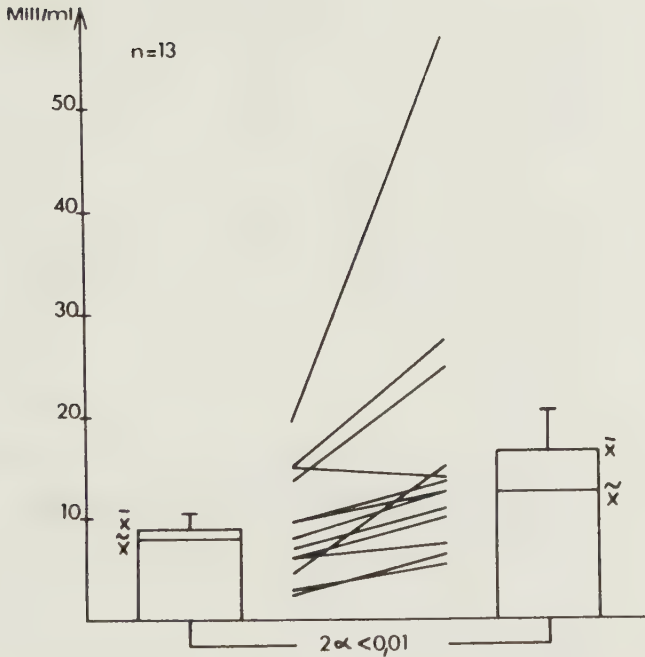


Abb. 6: Spermatozoendichte (Mill/ml) vor bzw. während TL-Therapie und Darstellung der individuellen Entwicklung bei den einzelnen Patienten. Mittelwerte, mittlere Fehler der Mittelwerte und Mediane. $\bar{x}$ = Mittelwert; $\tilde{x}$ = Median.

4.1.2. Gesamtspermatozoenzahl

Die Entwicklung der Gesamtspermatozoenzahl (Mill/Ejakulat) verlief parallel zum Anstieg der Spermatozoendichte. Nach 3 Monaten TL-Therapie lag der Median der Gesamtspermatozoenzahl bei 64,0 Millionen Spermatozoen/Ejakulat und lag damit um 105,8 % höher als der Ausgangswert von 31,1 Mill/Ejakulat ($2\alpha < 0,02$), nach 6 Monaten Therapie wurden aber nur noch 39,0 Mill/Ejakulat und damit eine Veränderung gegenüber dem Basiswert von 25,4 % ($2\alpha < 0,01$) verzeichnet. (Siehe Abbildungen 7, 8 und 9 sowie Anhang Tabelle 3)

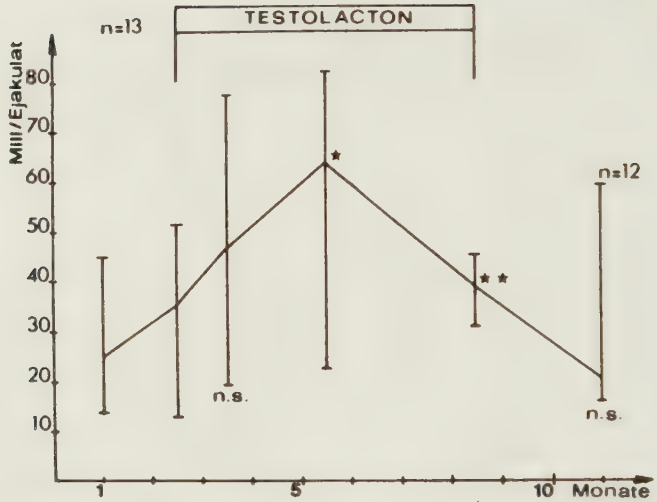


Abb. 7: Gesamtspermatozooenzahl (Mill/Ejakulat). Mediane und Vertrauensbereich der Mediane. * = $2\alpha < 0,02$; ** = $2\alpha < 0,01$; n.s. = nicht signifikant.

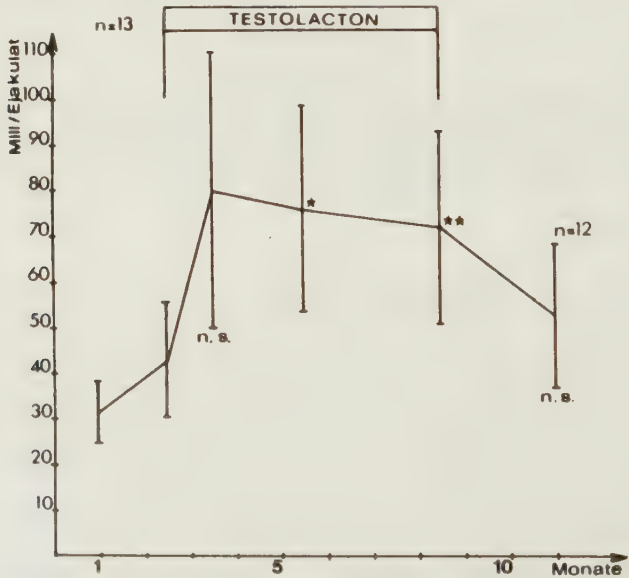


Abb. 8: Gesamtspermatozooenzahl (Mill/Ejakulat). Mittelwerte und mittlere Fehler der Mittelwerte. Symbole wie in Abb. 7.

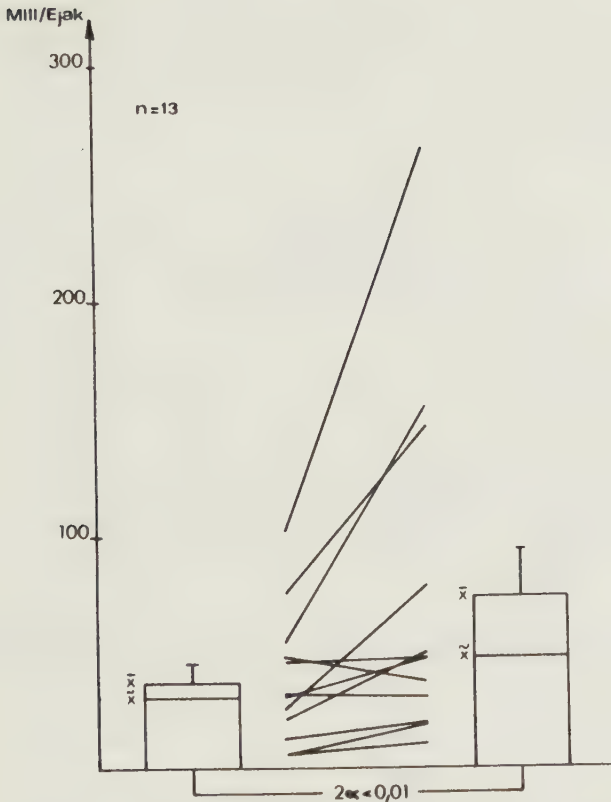


Abb. 9: Gesamtspermatozoenzahl (Mill/Ejakulat) vor bzw. während TL-Therapie und Darstellung der individuellen Entwicklung der einzelnen Patienten. Mittelwerte, mittlere Fehler der Mittelwerte und Mediane. $\bar{x}$ = Mittelwert, $\tilde{x}$ = Median.

4.1.3. Motilität

4.1.3.1. Prozentualer Anteil beweglicher und lebhaft beweglicher Spermatozoen

Unter TL-Therapie konnte weder bezüglich des prozentualen Anteils der beweglichen Spermatozoen insgesamt (=Globalmotilität) noch bezüglich des prozentualen Anteils der lebhaft be-

weglichen Spermatozoen (= Progressivmotilität) eine Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert von 41,5 % beweglichen Spermatozoen bzw. 16,8 % lebhaft beweglichen Spermatozoen beobachtet werden. (Abbildungen 10, 11, 12 und 13 sowie Anhang Tabellen 4 und 5)

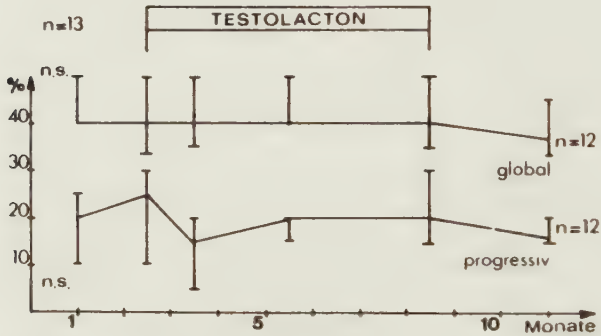


Abb. 10: Globalmotilität (%) und Progressivmotilität (%). Mediane und Vertrauensbereich der Mediane. n.s. = nicht signifikant.

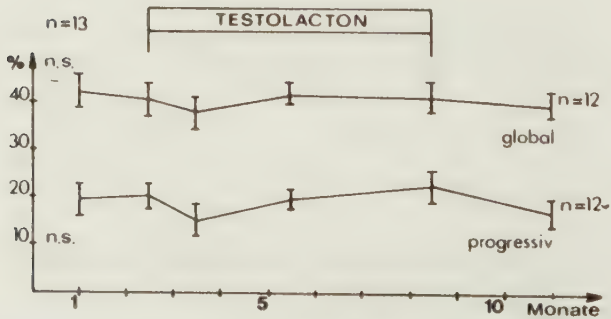


Abb. 11: Globalmotilität (%) und Progressivmotilität (%). Mittelwerte und mittlere Fehler der Mittelwerte. n.s. = nicht signifikant.

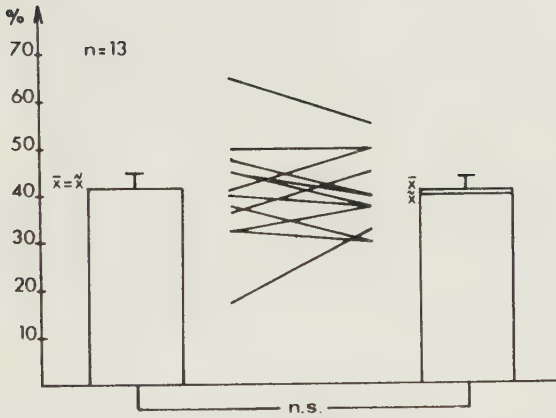


Abb. 12: Globalmotilität (%) vor bzw. während TL-Therapie und Darstellung der individuellen Entwicklung bei den einzelnen Patienten. Mittelwerte, mittlere Fehler der Mittelwerte und Mediane. n.s. = nicht signifikant; $\bar{x}$ = Mittelwert; $\tilde{x}$ = Median.

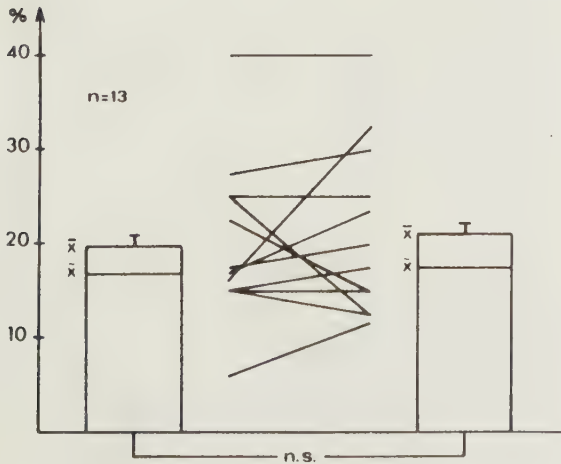


Abb. 13: Progressivmotilität (%) vor bzw. während TL-Therapie und Darstellung der individuellen Entwicklung bei den einzelnen Patienten. Mittelwerte, mittlere Fehler der Mittelwerte und Mediane. n.s. = nicht signifikant; $\bar{x}$ = Mittelwert; $\tilde{x}$ = Median.

4.1.3.2. Dichte beweglicher und lebhaft beweglicher Spermatozoen

Unter TL-Therapie zeigte die Dichte beweglicher Spermatozoen insgesamt (Mill/ml) und die Dichte der lebhaft beweglichen Spermatozoen (Mill/ml) jedoch eine Verbesserung.

Die Dichte der beweglichen Spermatozoen insgesamt stieg von 3,0 Mill/ml nach 3-monatiger TL-Therapie um 66,7 % auf 5,0 Mill/ml ($2\alpha < 0,01$) und blieb nach 6 Monaten Therapie konstant ($2\alpha < 0,01$). (Abbildungen 14, 15 und 16 sowie Anhang Tabelle 6)

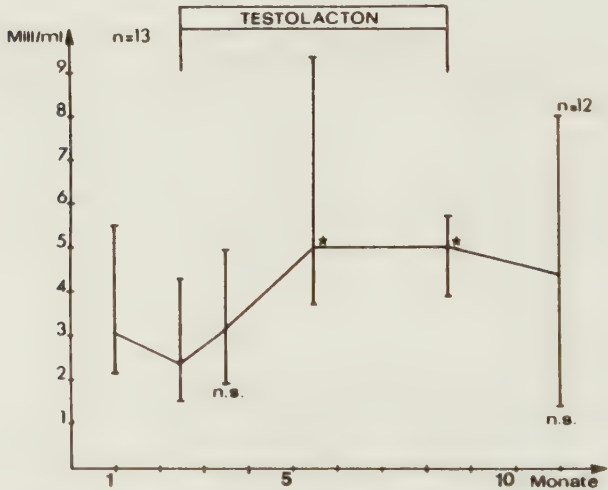


Abb. 14: Dichte beweglicher Spermatozoen (Mill/ml). Mediane und Vertrauensbereich der Mediane. * = $2\alpha < 0,01$; n.s. = nicht signifikant.

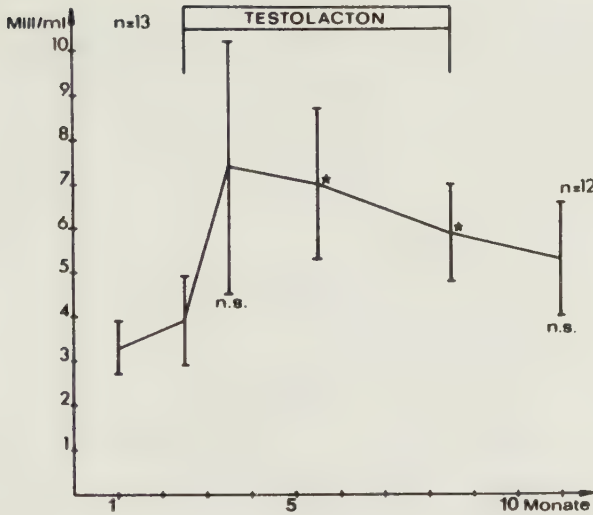


Abb. 15: Dichte beweglicher Spermatozoen (Mill/ml). Mittelwerte, mittlere Fehler der Mittelwerte und Mediane. Symbole wie Abb. 14.

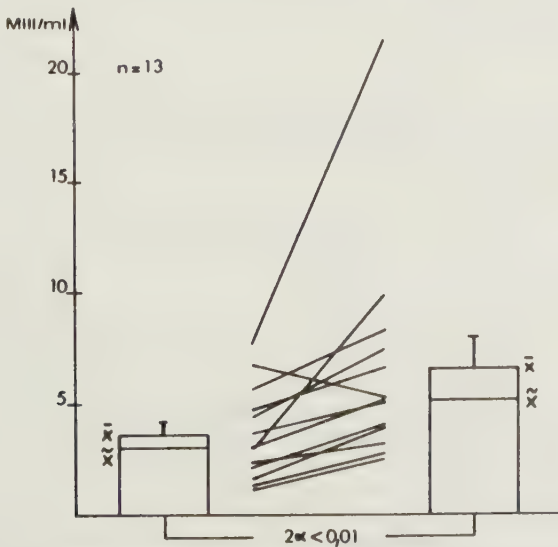


Abb. 16: Dichte beweglicher Spermatozoen (Mill/ml) vor bzw. während TL-Therapie und Darstellung der individuellen Entwicklung bei den einzelnen Patienten. Mittelwerte, mittlere Fehler der Mittelwerte und Mediane. $\bar{x}$ = Mittelwert, $\tilde{x}$ = Median.

Die Dichte der lebhaft beweglichen Spermatozoen (Mill/ml) stieg nach 3-monatiger TL-Therapie von 1,3 Mill/ml um 46,2 % auf 1,9 Mill/ml. ($2\alpha < 0,05$). Bei diesem Parameter hielt der Trend zu einer Verbesserung auch weiterhin an: nach 6-monatiger Therapie wurde mit 2,5 Millionen lebhaft beweglichen Spermatozoen pro ml ein Anstieg von 92,3 % gegenüber dem Wert vor Therapie erreicht ($2\alpha < 0,01$). (Abbildungen 17, 18 und 19 sowie Anhang Tabelle 7)

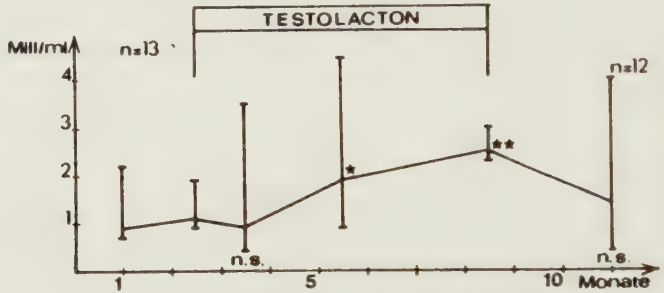


Abb. 17: Dichte lebhaft beweglicher Spermatozoen (Mill/ml). Mediane und Vertrauensbereich der Mediane. * = $2\alpha < 0,05$; ** = $2\alpha < 0,01$; n. s. = nicht signifikant.

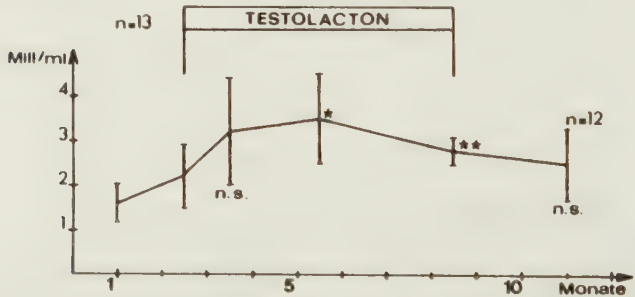


Abb. 18: Dichte lebhaft beweglicher Spermatozoen (Mill/ml). Mittelwerte und mittlere Fehler der Mittelwerte. * = $2\alpha < 0,05$; ** = $2\alpha < 0,01$; n. s. = nicht signifikant.

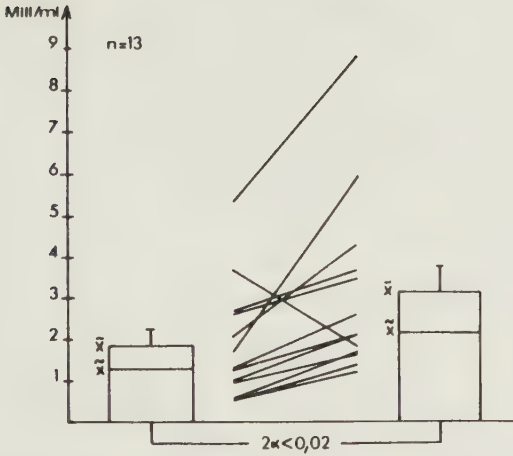


Abb. 19: Dichte lebhaft beweglicher Spermatozoen (Mill/ml) vor bzw. während TL-Therapie und Darstellung der individuellen Entwicklung bei den einzelnen Patienten. Mittelwerte, mittlere Fehler der Mittelwerte und Mediane. $\bar{x}$ = Mittelwert; $\tilde{x}$ = Median.

4.1.4. Morphologie

4.1.4.1. Prozentualer Anteil morphologisch normaler Spermatozoen

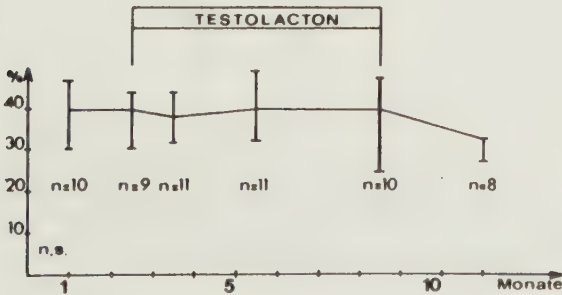


Abb. 20: Anteil der morphologisch normalen Spermatozoen (%). Mediane und Vertrauensbereich der Mediane. n.s. = nicht signifikant

Bezüglich des prozentualen Anteils morphologisch normaler

Spermatozoen (%) konnte unter TL-Therapie keine Veränderung im Vergleich zum Ausgangsbefund festgestellt werden. (Abbildungen 20, 21 und 22 sowie Anhang Tabelle 8)

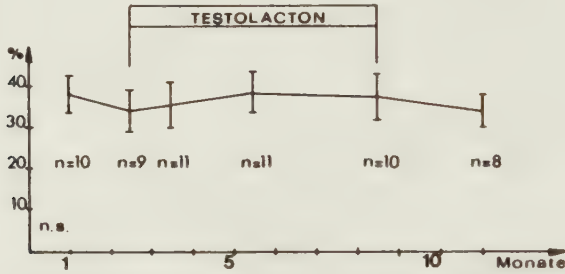


Abb. 21: Anteil morphologisch normaler Spermatozoen (%). Mittelwerte und mittlere Fehler der Mittelwerte. n.s. = nicht signifikant.

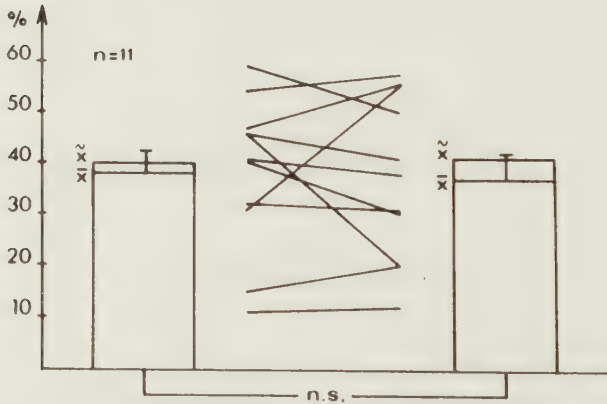


Abb. 22: Anteil der morphologisch normalen Spermatozoen (%) vor bzw. während TL-Therapie und Darstellung der individuellen Entwicklung bei den einzelnen Patienten. Mittelwert, mittlerer Fehler des Mittelwertes und Mediane. $\bar{x}$ = Mittelwert; $\tilde{x}$ = Median; n.s. = nicht signifikant.

4.1.4.2. Dichte morphologisch normaler Spermatozoen

Die Dichte morphologisch normaler Spermatozoen (Mill/ml) zeigte ebenfalls keine Reaktion auf die Testolactontherapie. (Abbildungen 23, 24 und 25 sowie Anhang Tabelle 9)

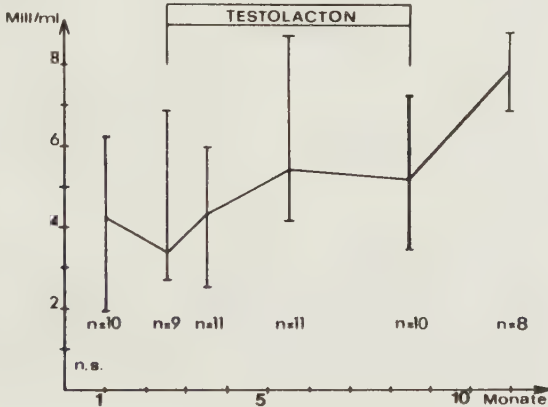


Abb. 23: Dichte morphologisch normaler Spermatozoen (Mill/ml), Mediane und Vertrauensbereich der Mediane. n.s. = nicht signifikant.

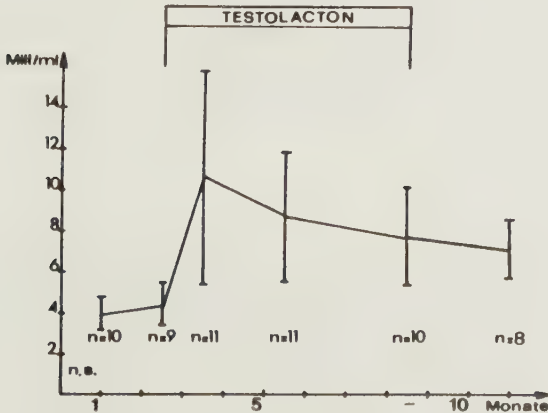


Abb. 24: Dichte morphologisch normaler Spermatozoen (Mill/ml), Mittelwerte und mittlere Fehler der Mittelwerte. n.s. = nicht signifikant.

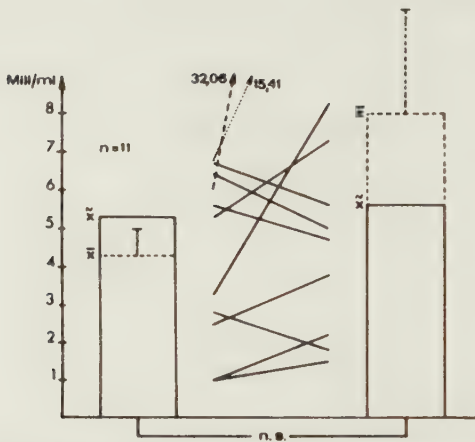


Abb. 25: Dichte morphologisch normaler Spermatozoen (Mill/ml) vor bzw. während TL-Therapie und Darstellung der individuellen Entwicklung bei den einzelnen Patienten. Mittelwert, mittlerer Fehler des Mittelwertes und Mediane. $\bar{x}$ = Mittelwert; $\tilde{x}$ = Median; n.s. = nicht signifikant.

4.1.5. Volumen des Ejakulats

Auf das Volumen des Ejakulats übte die TL-Therapie keinen nachweisbaren Einfluß aus. (Anhang Tabelle 10)

4.2. Hormonbefunde

Bei der Verwertung der Hormonbefunde wurde neben dem Gesamtkollektiv die Gruppe der Responder gesondert betrachtet. Als Responder wurden diejenigen Patienten definiert, deren Spermatozoendichte unter Testolacton um mehr als 50 % anstieg.

4.2.1. Testosteron

Die Testosteronkonzentration im Serum (ng/ml) erhöhte sich

beim Gesamtkollektiv nach 1 Monat Therapie um 26,2 % ($2\alpha < 0,05$), bei den Respondern ließ sich jedoch kein signifikanter Anstieg feststellen. Nach 3-monatiger Therapie erreichte das Gesamtkollektiv eine Verbesserung von 30,5 % ($2\alpha < 0,01$). Der Anstieg der Responder zeigte sich mit 34,3 % etwas deutlicher ($2\alpha < 0,05$). (Abbildung 25 und Anhang Tabelle 11)

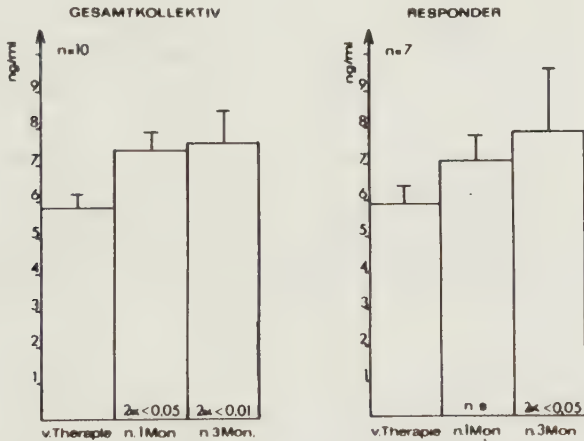


Abb. 26: Testosteronkonzentration (ng/ml) im Serum vor, nach 1 Monat und nach 3 Monaten TL-Therapie beim Gesamtkollektiv und bei den Respondern. Mittelwerte und mittlere Fehler der Mittelwerte. n.s. = nicht signifikant.

4.2.2. Östradiol

Die Östradiolkonzentration im Serum (pg/ml) sank beim Gesamtkollektiv nach 1 Monat Therapie um 42,0 % ($2\alpha < 0,02$), nach 3-monatiger Therapie aber war kein Unterschied zum Ausgangswert mehr nachweisbar.

In der Gruppe der Responder zeigte sich weder nach 1-monatiger noch nach 3-monatiger Therapie ein signifikanter Unterschied in der Serumöstradiolkonzentration. (Abb. 27 und Anhang Tabelle 12)

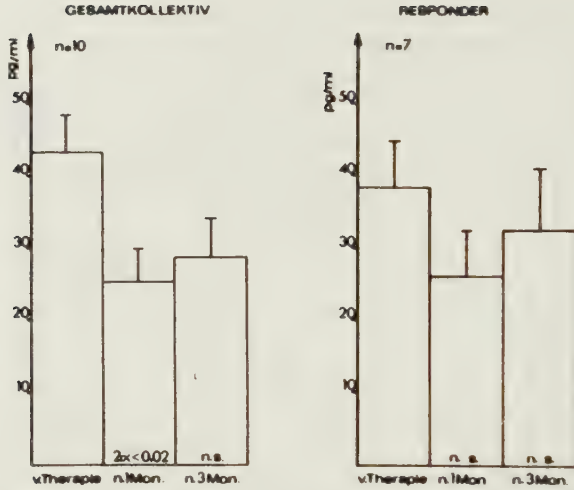


Abb. 27: Östradiolkonzentration (pg/ml) im Serum vor, nach 1 Monat und nach 3 Monaten TL-Therapie beim Gesamtkollektiv und bei den Respondern. Mittelwerte und mittlere Fehler der Mittelwerte. n.s. = nicht signifikant.

4.2.3. Testosteron/Östradiol-Quotient

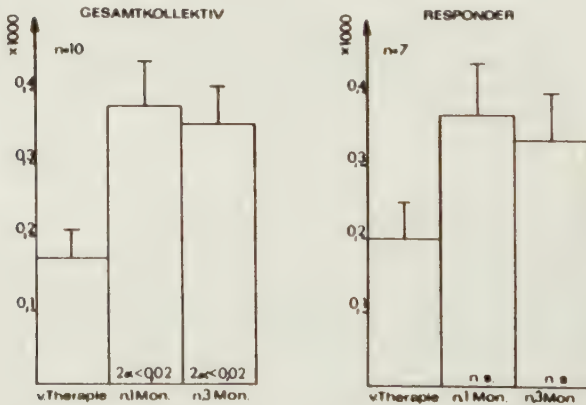


Abb. 28: T/E₂-Quotient (x 1000) im Serum vor, nach 1 Monat und nach 3 Monaten TL-Therapie beim Gesamtkollektiv und bei den Respondern. Mittelwerte, mittlere Fehler der Mittelwerte. n.s. = nicht signifikant.

Gegenüber dem Basiswert betrug beim Gesamtkollektiv der Anstieg des T/E_2 -Quotienten nach 1 Monat TL-Therapie 122,9 % ($2\alpha < 0,02$), nach 3 Monaten 105,8 % ($2\alpha < 0,02$). Bei den Respondern stellte sich keine signifikante Änderung ein. (Abbildung 28 und Anhang Tabelle 13)

4.2.4. Luteinisierendes Hormon

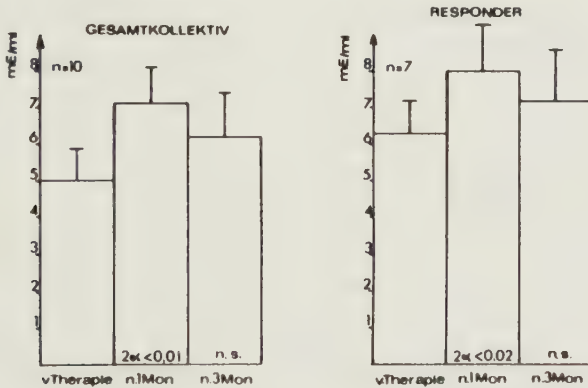


Abb. 29: LH-Konzentration im Serum (mE/ml) vor, nach 1 Monat und nach 3 Monaten TL-Therapie beim Gesamtkollektiv und bei den Respondern. Mittelwerte und mittlere Fehler der Mittelwerte. n.s. = nicht signifikant.

Zum Zeitpunkt der ersten Kontrolluntersuchung nach 1 Monat Therapie fand sich beim Gesamtkollektiv ein Anstieg der LH-Konzentration im Serum von 42 % ($2\alpha < 0,01$), bei den Respondern betrug die Veränderung gegenüber dem Basiswert nur 28,1 % ($2\alpha < 0,02$). Der Ausgangswert der Responder lag jedoch höher als der des Gesamtkollektivs.

Nach 3-monatiger Therapie war weder bei den Respondern noch beim Gesamtkollektiv ein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert nachweisbar. (Abbildung 29 und Anhang Tabelle 14)

4.2.5. Follikelstimulierendes Hormon

Die FSH-Konzentration im Serum (mE/ml) stieg beim Gesamtkollektiv nach 1-monatiger TL-Therapie um 40,2 % ($2\alpha < 0,01$), nach 3 Monaten um 24,6 % ($2\alpha < 0,01$). Bei den Respondern zeigte sich nach 1 Monat TL ein Anstieg von 39,4 % ($2\alpha < 0,01$) nach 3 Monaten von 22,6 % ($2\alpha < 0,01$). (Abbildung 30 und Anhang Tabelle 15)

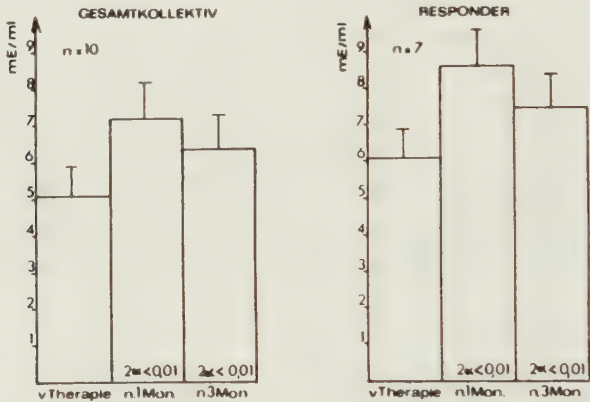


Abb. 30: FSH-Konzentration im Serum (mE/ml) beim Gesamtkollektiv und bei den Respondern vor, nach 1 Monat und nach 3 Monaten TL-Therapie. Mittelwerte und mittlere Fehler der Mittelwerte.

4.3. Schwangerschaften

Um Auskunft darüber zu erhalten, ob unter TL-Therapie eine Schwangerschaft eingetreten ist bzw. die Patienten Nebenwirkungen der Therapie beobachtet haben, wurde frühestens 6 Monate nach Beendigung der Therapie ein Fragebogen an alle 13 Patienten gesandt, von denen 12 (= 92,3 %) ausgefüllt zurückkamen.

Zwei Patienten gaben an, daß bei ihrer jeweiligen Partnerin

eine Schwangerschaft eingetreten ist. Die Schwangerschaftsquote unter TL-Therapie betrug damit 16,7 %. Eine der Frauen war zum Zeitpunkt der Fragebogenaktion im 9. Monat gravide, die Schwangerschaft der anderen Partnerin endete im 3. Monat mit einer Fehlgeburt.

4.4. Nebenwirkungen

Ein Patient klagte nach 6 Wochen Therapie über Gastrointestinalbeschwerden, ansonsten wurden keine Nebenwirkungen bekannt.

4.5. Vergleich Kallikrein - Testolacton

Für diesen Vergleich wurden die Veränderungen der verschiedenen spermatologischen Parameter unter TL-Therapie denen unter Kallikrein gegenübergestellt. Dazu wurden nur die Patienten herangezogen, die Kallikrein im Hause erhalten hatten ($n = 9$). Sie waren kallikreinrefraktär; d.h. während oder 1/2 Jahr nach Therapie war es zu keiner Gravidität gekommen.

Wie aus den Tabellen 16 - 19 (Anhang) als Ergebnis zu entnehmen ist, konnte bei keinem der spermatologischen Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen der Veränderung unter TL-Therapie und der während Kallikreinbehandlung nachgewiesen werden.

Um auch die Entwicklung bei den einzelnen Patienten vergleichen zu können, wurden die Abbildungen 31 - 38 erstellt. Sie stellen mit einer Punktwolke das Verhalten der einzelnen spermatologischen Parameter vor und unter Therapie dar. Alle Punkte, die oberhalb der Winkelhalbierenden liegen, repräsentieren einen Anstieg, Punkte unterhalb der Winkelhalbierenden einen Abfall. Zusätzlich sind in jedem Diagramm Mittelwert und Median eingetragen.

Unterschiede zwischen der Kallikreintherapie und der folgenden Testolactonbehandlung sind vor allem bei der Spermatozoendichte (Abb. 31), bei der Gesamtspermatozoenzahl (Abb. 32), bei der Dichte beweglicher Spermatozoen (Abb. 35) und bei der Dichte lebhaft beweglicher Spermatozoen ersichtlich. Hier liegen unter TL-Behandlung die Mehrzahl der Werte oberhalb der Winkelhalbierenden, während sie unter Kallikrein um diese Gerade streuen. In Bezug auf den prozentualen Anteil beweglicher (Abb. 33) und lebhaft beweglicher Spermatozoen (Abb. 34) und die Morphologie (Abb. 37 und 38) finden sich keine Unterschiede.

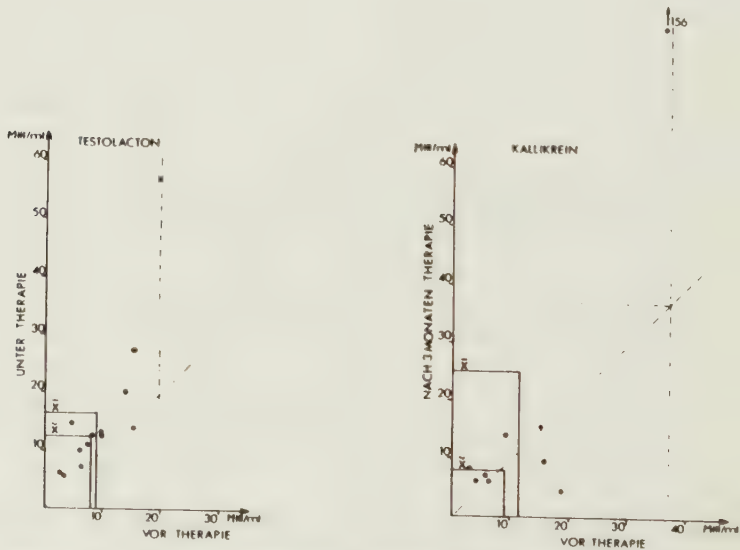


Abb. 31: Vergleich der Spermatozoendichte (Mill/ml) vor und während Therapie mit Testolacton und Kallikrein. $\bar{x}$ = Mittelwert; $\tilde{x}$ = Median; n = 9.

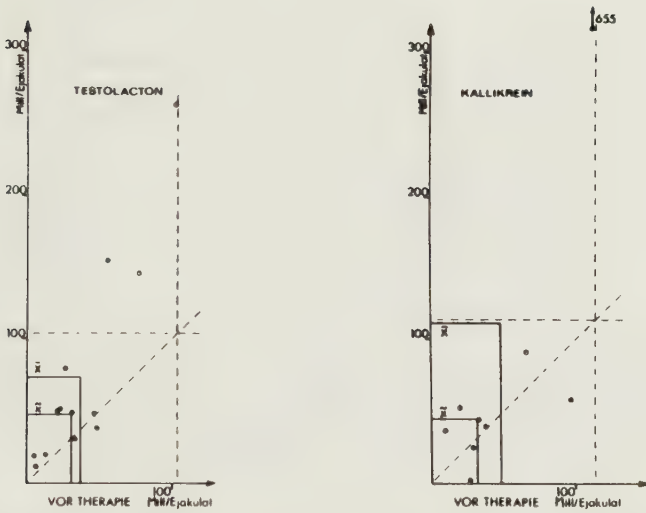


Abb. 32: Vergleich der Gesamtspermatozoenzahl (Mill/Ejakulat) vor und während Therapie mit Testolacton und Kallikrein. $\bar{x}$ = Mittelwert; $\tilde{x}$ = Median.

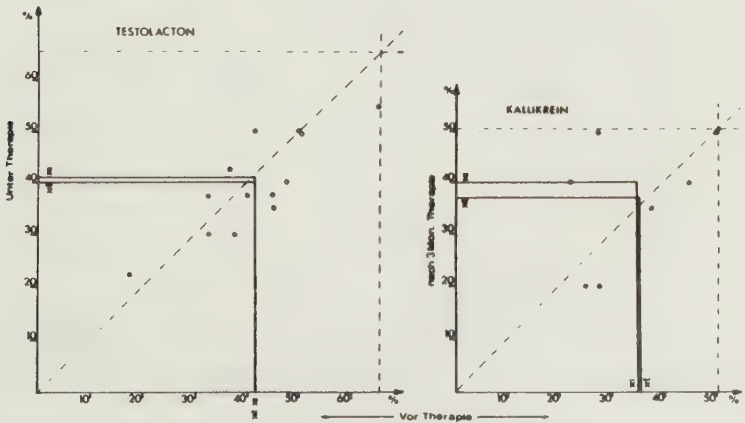


Abb. 33: Vergleich des prozentualen Anteils beweglicher Spermatozoen (%) vor und während Therapie mit Testolacton und Kallikrein. $\bar{x}$ = Mittelwert; $\tilde{x}$ = Median.

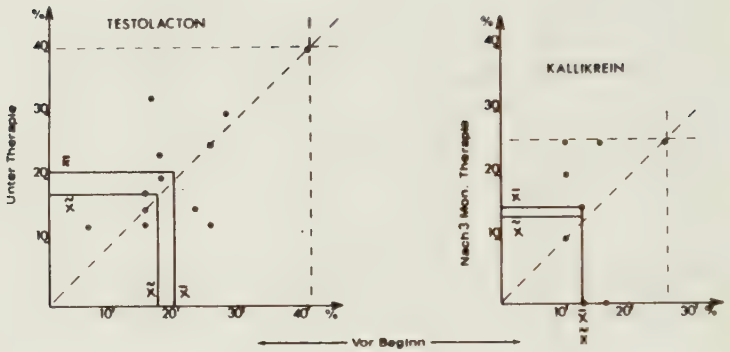


Abb. 34: Vergleich des prozentualen Anteils lebhaft beweglicher Spermatozoen (%) vor und während Therapie mit Testolacton und Kallikrein. $\bar{x}$ = Mittelwert; $\tilde{x}$ = Median.

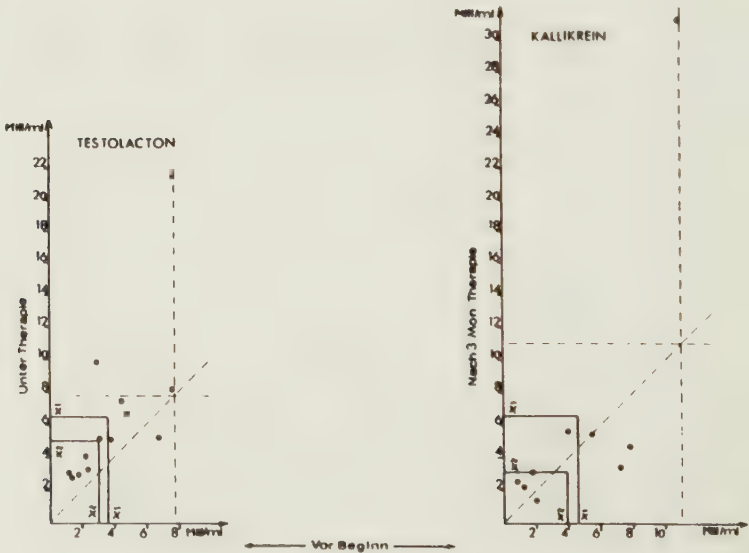


Abb. 35: Vergleich der Dichte beweglicher Spermatozoen (Mill/ml) vor und während Therapie mit Testolacton und Kallikrein. $\bar{x}$ = Mittelwert; $\tilde{x}$ = Median.

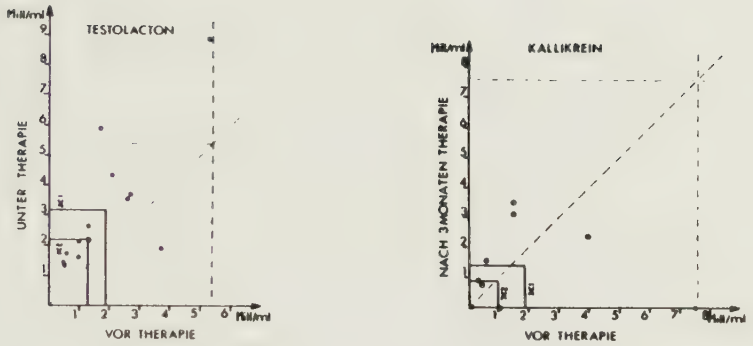


Abb. 36: Vergleich der Dichte lebhaft beweglicher Spermatozoen (Mill/ml) vor und während Therapie mit Testolacton und Kallikrein.
 $\bar{x}$ = Mittelwert; $\tilde{x}$ = Median.

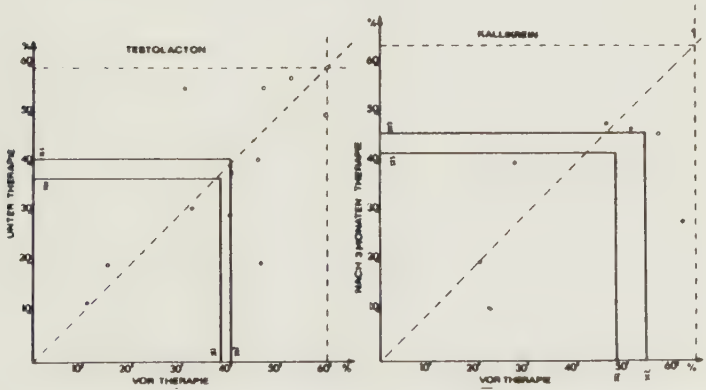


Abb. 37: Vergleich des prozentualen Anteils morphologisch normaler Spermatozoen (%) vor und während Therapie mit Testolacton und Kallikrein. $\bar{x}$ = Mittelwert; $\tilde{x}$ = Median.

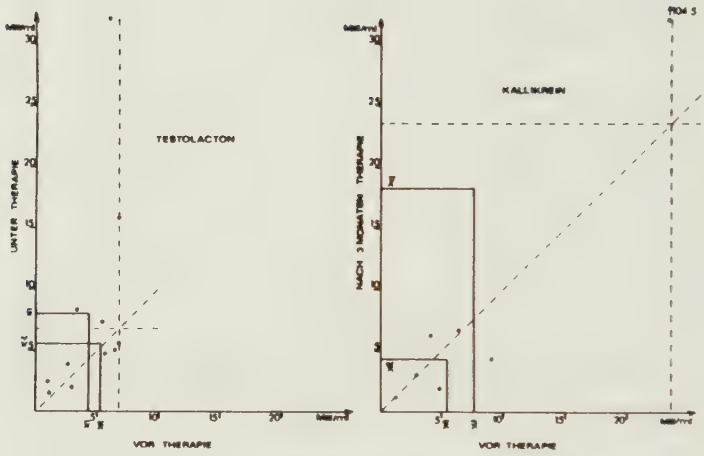


Abb. 38: Vergleich der Dichte morphologisch normaler Spermatozoen (Mill/ml) vor und während Therapie mit Testolacton und Kallikrein. $\bar{x}$ = Mittelwert, $\tilde{x}$ = Median.

5. Diskussion

Vorab ist zu sagen, daß alle Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit einer gewissen Zurückhaltung betrachtet werden müssen, da mit 13 Patienten nur eine sehr geringe Fallzahl vorliegt, und darüber hinaus eine Vergleichsgruppe fehlt. Auch die mannigfachen Störfaktoren, die jede Untersuchung dieser Art beeinflussen (s.S. 8) erschweren eine Interpretation.

Unter Testolactontherapie zeigte sich eine Verbesserung der Spermatozoendichte, der Gesamtspermatozoenzahl, der Dichte beweglicher und lebhaft beweglicher Spermatozoen. Das Volumen des Ejakulats, die Morphologie sowie der prozentuale Anteil beweglicher und lebhaft beweglicher Spermatozoen veränderten sich gegenüber dem Ausgangsbefund nicht.

12 der 13 untersuchten Patienten (=92 %) wiesen einen Anstieg der Spermatozoendichte, 11 der Patienten (= 84,6 %) eine Verbesserung der Gesamtspermatozoenzahl auf. Der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben zeigte darüberhinaus bei diesen beiden Parametern einen signifikanten Anstieg. Daher ist es zulässig, die Nullhypothese zu verwerfen und von einer durch die Testolactontherapie bewirkten Verbesserung der Spermatozoendichte und Gesamtspermatozoenzahl auszugehen.

Da der prozentuale Anteil beweglicher und lebhaft beweglicher Spermatozoen keine Veränderung unter Therapie zeigte, ist der Anstieg der Dichte beweglicher und lebhaft beweglicher Spermatozoen auf den analogen Anstieg der Spermatozoendichte zurückzuführen. Ein Effekt der Testolactontherapie auf die Spermatozoenmotilität kann also nicht postuliert werden.

Auch die Spermatozoenmorphologie wurde nicht beeinflußt.

Diese Ergebnisse befinden sich im Einklang mit den Resultaten von Vigersky und Glass (50). Der von ihnen beobachtete Anstieg der Spermatozoendichte war allerdings deutlicher.

Im Gegensatz zu diesen positiven Ergebnissen stehen die Beobachtungen von Clark und Mitarbeitern (6), die in einer Vorabveröffentlichung einer laufenden Doppelblindstudie bei einer Dosierung von 2 g Testolacton/die über keinerlei Wirkung der Behandlung auf die verschiedenen spermatologischen Parameter berichteten.

Betrachtet man die Entwicklung der Spermatozoendichte unter Therapie, so fällt auf, daß ihr Wert nach 3 Monaten Therapie seinen höchsten Stand erreicht, aber nach 6 Monaten bereits wieder etwas absinkt. Diese Tatsache scheint darauf hinzudeuten, daß sich die Wirksamkeit von Testolacton bei Applikation über einen längeren Zeitraum verringert. Angesichts der kleinen Fallzahl bleibt eine Bestätigung oder Ablehnung dieser Vermutung weiteren Untersuchungen vorbehalten. Vigersky und Glass (50) berichten nicht über eine solche Beobachtung.

Die Graviditätsquote liegt mit 16,7 % im Bereich der unter Placeboapplikation beobachteten Quote von 15 % (39), und weit unter der in der Studie von Vigersky und Glass erreichten von 30 % (50). Die Aussagekraft dieses negativen Ergebnisses wird jedoch durch folgende Einschränkungen geschmälert:

- Für unsere Untersuchung konnten wir bezüglich der Fertilität der Partnerinnen in den meisten Fällen nur auf anamnestische Angaben der Patienten zurückgreifen, während in der Studie von Vigersky und Glass (50) die Fertilität aller Frauen durch weitgehende gynäkologische Untersuchungen bestätigt wurde.
- Unser Patientengut war wegen der Eingangsvoraussetzung einer erfolglosen Kallikreintherapie von vorneherein negativ selektioniert.

Wie jedoch aus den Abbildungen 31, 32, 35 und 36 ersichtlich, verbesserte sich bei diesen kallikreinrefraktären Patienten unter Testolacton die Spermaqualität in einem höheren Prozentsatz der Fälle als mit Kallikrein. Diese Beobachtung trifft für alle Parameter zu, die auf Testolacton ansprachen.

Die Betrachtung der Hormonparameter ist eng mit der Frage der Wirkungsweise von Testolacton verbunden. Die diesbezüglichen teilweise widersprüchlichen Untersuchungsergebnisse verschiedener Autoren zeigt Tabelle 20.

Autor	Untersuchungs- gut	LH	FSH	T	E ₂
Nagler et.al. (24)	Männliche Ratten			↔	↔
D'Agata et.al. (8)	Männer				↓
Dao (9)	in vitro				↓
Leinonen et.al. (18)	Männer	↔	↑	↑	↓
Marynick et.al. (23)	Männer	↑	↑	↑	↓
Vigersky et.al. (50)	Männer	↔	↔	↑	↓
Unsere Un- tersuchung	Männer	↑	↑	↑	↓

Tab. 20: Ergebnisse der Untersuchungen verschiedener Autoren über die Auswirkung von Testolacton auf die Hormonparameter

Der Haupteffekt des Testosteronaromatasehemmers Testolacton ist der Östradiolabfall (2, 8, 9, 18, 23, 50). Östradiol wirkt auf die Spermatogenese in zweifacher Hinsicht negativ:

- Kato und Mitarbeiter fanden bereits 1973 Östradiolrezeptoren in Rattenhoden (17).
Auf testikulärer Ebene hemmt 17- β -Östradiol Enzyme, die für die Testosteronbiosynthese notwendig sind, wie z.B. 3- β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase und Isomerase (15, 16, 45, 54), mindert aber auch die HCG-Bindung im Hoden (16, 45).
- Östradiol senkt die LH-Sekretion aus der Hypophyse, so daß neben Testosteron eine Beteiligung von Östradiol am negativen Feedback-Mechanismus auf hypophysärer Ebene anzunehmen ist (15, 16, 45).

Diese Hypothesen werden durch die vorliegende Untersuchung bestätigt, da auch hier die Östradiolkonzentration im Serum nach 1 Monat Therapie um 42 % sank, und die Testosteronkonzentration um 26,2 % stieg. Diese Resultate stehen im Einklang mit denen von Vigersky und Glass (50). Der Anstieg des T/E_2 -Quotienten unterscheidet die Wirkung von Testolacton von der der Antiöstrogene, bei deren Anwendung sich die Testosteronkonzentration zwar erhöht, gleichzeitig aber auch die Östradiolkonzentration (7, 49).

Im Gegensatz zu den Befunden von Vigersky und Glass (50) stiegen in dieser Untersuchung unter TL-Therapie auch LH und FSH an, was aber in keinem Widerspruch zu obigen Hypothesen steht.

Auffällig sind jedoch die Hormonwerte der Responder. So zeigten diese unter TL-Therapie weder einen signifikanten Abfall der Östradiolkonzentration, noch einen Anstieg des T/E_2 -Quotienten. Die Testosteronkonzentration stieg bei den Respondern erst nach 3 Monaten Therapie. Diesen Befunden darf allerdings kein zu großes Gewicht beigemessen werden, da - wie bereits mehrfach erwähnt - die Fallzahl mit 13 Patienten und in der Analyse der Hormonwerte nur 10 Patienten insgesamt bereits sehr klein ist und bei einer weiteren Unterteilung in ein Gesamtkollektiv von 10 Patienten und ein Teilkollektiv von 7 Patienten keine eindeutige und schlüssige Interpretation mehr zuläßt.

Interessant ist die Tatsache, daß ein Anstieg der LH-Konzentration und ein Abfall der Östradiolkonzentration nur nach 1-monatiger Therapie zu verzeichnen war, während nach 3 Monaten kein signifikanter Unterschied zu den Ausgangswerten mehr feststellbar war. In Anbetracht der Spermatogenese- und Reifungszeit der Spermatozoen von ca. 3 Monaten würde sich dieser Effekt im Sinne einer Tachyphylaxie mit der bereits oben erwähnten Beobachtung des leichten Abfalls der Spermatozoendichte nach 6 Monaten Therapie decken. Gegen diese Vermutung spricht allerdings, daß die Testosteronkonzentration auch nach 3-monatiger Therapie gegenüber dem Ausgangswert erhöht war.

Eine genauere Untersuchung der Wirksamkeit und Wirkungsweise von Testolacton in der Behandlung der männlichen Infertilität muß weiteren Studien - insbesondere Doppelblindstudien - überlassen bleiben. So kann man auch das endgültige Ergebnis der Studie von Clark und Sherins (6) mit Spannung erwarten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung bestätigen jedoch die Annahme, daß mit der Verwendung von Testosteronaromatasehemmstoffen ein interessanter neuer Therapieansatz in der Behandlung der idiopathischen Oligozoospermie gefunden ist, der sich nach weiteren Untersuchungen mit potenteren Testosteronaromatasehemmern, die in der Zukunft von der pharmazeutischen Industrie angeboten werden, zu einem erfolgreichen Therapiekonzept entwickeln könnte.

6. Zusammenfassung

Die spermatologischen und hormonellen Parameter von 13 kallikreinrefraktären Patienten, die im Rahmen einer klinischen Studie einer Therapie mit dem Testosteronaromatasehemmstoff Testolacton unterzogen worden waren, gingen in eine statistische Analyse ein. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug $31,5 \pm 0,9$ Jahre. Ein unerfüllter Kinderwunsch bestand seit $4,1 \pm 0,6$ Jahren. Die Therapie wurde mit täglich 1000 mg Delta-1-Testolacton (Fludestrin^R, Squibb-Heyden) oral über einen Zeitraum von 6 Monaten durchgeführt.

Folgende Resultate ergaben sich bei der statistischen Auswertung der Spermioграмme und Hormonbefunde vor und während Therapie:

- Die Spermatozoendichte sowie die Gesamtspermatozoenzahl stiegen nach 3- und 6-monatiger Therapie gegenüber dem Ausgangswert signifikant an.
- Keine Veränderung zeigte sich hinsichtlich der Spermatozoenmotilität, der Spermatozoenmorphologie und des Ejakulatvolumens.
- Im direkten Vergleich mit der vorausgegangenen erfolglosen Kallikreintherapie konnten bei den spermatologischen Parametern keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.
- Unter Testolacton erreichte jedoch eine größere Anzahl von Patienten eine Verbesserung der Spermaqualität als unter Kallikrein.
- Die Schwangerschaftsquote betrug 16,7 % und lag damit im Bereich der spontanen Konzeptionsquote, wobei allerdings zu berücksichtigen ist, daß hinsichtlich der Fertilität der Frauen nur anamnestische Angaben vorlagen, und daß durch die Forderung nach Kallikreinrefraktärität ein negativ selektionierte Patientengut untersucht wurde.
- Nebenwirkungen wurden nur in einem Fall beobachtet. Dieser Patient klagte nach 6 Wochen Therapie über Gastrointestinalbeschwerden.

- Die Hormonkonzentrationen im Serum zeigten unter Testolactontherapie folgendes Verhalten:
 - Die Testosteronkonzentration stieg
 - Die Östradiolkonzentration fiel ab
 - Die LH-Konzentration stieg
 - Die FSH-Konzentration stieg
 - Der Testosteron/Östradiolquotient stieg
- Eine Korrelation zwischen den Veränderungen der Hormonkonzentrationen und dem Grad der Verbesserung der Spermaqualität konnte nicht nachgewiesen werden.

Diese Ergebnisse bestätigen, daß Testolacton die Östradiolkonzentration erniedrigt und so auf hypophysärer und testikulärer Ebene in die Testosteronbiosynthese eingreift. Die Konkurrenz zwischen Testolacton und Dihydrotestosteron an den Androgenrezeptoren (51) könnte die fehlende Verbesserung der Spermatozoenmotilität erklären.

Eine endgültige Beurteilung der Wirksamkeit und Wirkungsweise von Testolacton kann - angesichts der geringen Fallzahl - durch diese Untersuchung nicht erfolgen, sondern muß weiteren Studien, insbesondere Doppelblindstudien, vorbehalten bleiben. Diese Studie bestätigt jedoch die Hoffnung, daß durch Testolacton, vor allem aber mit Anwendung zukünftiger potenterer Testosteronaromatasehemmer ein neues Therapiekonzept in der Behandlung der idiopathischen Oligozoospermie gefunden werden kann.

7. Anhang

Der Anhang enthält die Tabellen 2 - 19.

Patienten	Monate vor Therapie		Während Therapie Monate nach Beginn			Monate nach Therapieende
Nr. Initialen	1,5	0	1	3	6	2,5
1 D.G.	9,4	9,4	9,4	17,2	7,8	3,8
2 J.D.	3,1	6,2	95,2	20,3	9,4	23,4
3 F.F.	6,2	32,5	46,8	62,4	51,5	1,25
4 M.H.	10,9	18,7	7,8	23,4	31,2	3,1
5 G.R.	3,1	3,1	0,3	3,1	7,8	/ / /
6 B.G.	10,9	1,3	9,4	9,4	10,9	14,0
7 L.H.	14,0	15,6	24,8	9,4	18,7	29,6
8 G.A.	14,0	4,7	12,4	18,7	7,8	29,6
9 L.B.	6,2	9,4	7,8	12,4	12,4	6,2
10 M.R.	6,2	7,8	9,4	6,2	15,6	5,6
11 K.K.	6,2	6,2	7,8	9,4	5,1	21,8
12 O.M.	15,6	10,9	14,0	24,8	24,8	26,5
13 H.U.	1,5	3,1	3,1	4,7	7,8	4,7
n 13	13	13	13	13	13	12
Median	6,2	7,8	9,4	12,4	10,9	10,1
Spannweite	14,1	31,3	94,9	59,3	46,4	28,4
Vertrauensbereich	6,2 - 10,9	4,7 - 10,9	7,8 - 14,0	9,4 - 30,3	7,8 - 18,7	4,7 - 23,4
Mittelwert	8,3	9,9	19,1	17,0	16,2	13,1
Standardabweichung	4,6	8,4	25,7	15,4	13,1	11,6
Mittl. Fehler d. Mittels	1,3	2,3	7,1	4,3	3,6	3,2
Prüfgröße 2 α			> 0,1	< 0,02	< 0,01	> 0,1
Signifikanz			n.s.	s.	s.	n.s.

Tab. 2: Spermatozoendichte (Mill/ml) vor, während und nach Testolactontherapie.

s. = signifikant; n.s. = nicht signifikant

Patienten	Monate vor Therapie		Während Therapie Monate nach Beginn			Monate nach Therapieende
Nr. Initialen	1,5	0	1	3	6	2,5
1 D.G.	20,7	21,7	18,8	67,1	33,5	7,6
2 J.D.	15,6	35,4	371,3	107,6	48,9	126,4
3 F.F.	31,7	172,3	252,8	312,0	216,3	7,1
4 M.H.	34,9	74,8	29,6	81,9	227,8	18,0
5 G.R.	12,5	13,2	1,1	11,6	28,9	/ / /
6 B.G.	10,9	1,6	10,3	10,4	10,9	19,6
7 L.H.	44,8	51,5	79,4	28,2	46,8	59,2
8 G.A.	50,4	11,8	48,4	65,5	31,2	59,2
9 L.B.	14,3	29,2	20,6	52,1	49,6	21,7
10 M.R.	24,8	38,3	47,0	22,4	39,0	11,9
11 K.K.	52,7	38,4	75,7	64,0	32,2	124,3
12 O.M.	92,1	60,0	77,0	143,8	148,8	159,0
13 H.U.	4,1	7,8	10,2	13,7	23,4	15,6
n	13	13	13	13	13	12
Median	24,8	35,4	47,0	64,0	39,0	20,6
Spannweite	88,0	170,7	370,2	301,6	216,9	151,9
Vertrauensbereich	14,3- 44,8	13,2- 51,5	18,8- 77,0	22,4- 81,9	31,2- 49,6	15,6 - 59,2
Mittelwert	31,5	42,8	80,2	75,4	72,1	52,5
Standardabweichung	24,0	44,4	109,0	81,5	74,4	54,2
Mittl.Fehler des Mittels	6,7	12,3	30,2	22,6	20,6	15,7
Prüfgröße 2α			> 0,05	< 0,02	< 0,01	> 0,1
Signifikanz			n.s.	s.	s.	n.s.

Tab. 3: Gesamtspermatozoenzahl (Mill/Ejakulat) vor, während und nach Testolactontherapie.

s. = signifikant; n.s. = nicht signifikant.

Patienten Nr. Initialen	Monate vor Therapie		Während Therapie Monate nach Beginn			Monate nach Therapieende
	1,5	0	1	3	6	2,5
1 D.G.	10	25	10	30	35	38
2 J.D.	70	60	35	50	60	60
3 F.F.	40	40	50	40	35	33
4 M.H.	35	40	35	30	30	47
5 G.R.	43	40	43	50	50	/ / /
6 B.G.	50	50	50	50	50	45
7 L.H.	40	50	50	40	35	30
8 G.A.	50	50	40	50	50	35
9 L.B.	50	45	40	40	40	40
10 M.R.	50	15	20	40	35	30
11 K.K.	40	33	30	40	50	35
12 O.M.	35	30	35	40	20	30
13 H.U.	40	50	59	40	40	50
n	13	13	13	13	13	12
Median	40	40	40	40	40	37
Spannweite	60	45	49	20	40	30
Vertrauens- bereich	40 - 50	33 - 50	35 - 50	40 - 50	35 - 50	33 - 45
Mittelwert	42,5	40,6	38,2	41,5	40,8	39,5
Standardab- weichung	13,5	12,3	13,2	6,9	10,8	9,4
Mittl.Fehler des Mittels	3,7	3,4	3,7	1,9	2,9	2,7
Prüfgröße 2α			>0,1	>0,1	>0,1	>0,1
Signifikanz			n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tab. 4: Anteil beweglicher Spermatozoen (%) vor während und nach Testolactontherapie.
n.s. = nicht signifikant.

Patienten	Monate vor Therapie		Während Therapie Monate nach Beginn			Monate nach Therapieende
Nr. Initialen	1,5	0	1	3	6	2,5
1 D.G.	2	10	3	15	10	0
2 J.D.	50	30	15	40	40	40
3 F.F.	15	30	20	20	10	17
4 M.H.	5	25	10	10	15	16
5 G.R.	29	5	0	17	30	/ / /
6 B.G.	20	30	30	20	30	25
7 L.H.	25	25	20	10	15	5
8 G.A.	30	25	30	25	35	15
9 L.B.	10	20	10	15	20	20
10 M.R.	25	5	5	15	15	10
11 K.K.	15	17	0	20	45	20
12 O.M.	20	10	20	25	10	15
13 H.U.	5	30	30	20	20	20
n	13	13	13	13	13	12
Median	20	25	15	20	20	17
Spannweite	48	25	30	30	35	40
Vertrauensbereich	10 - 25	10 - 30	5 - 20	15 - 20	10 - 30	15 - 20
Mittelwert	19,3	20,1	14,8	19,4	22,7	16,9
Standardabweichung	13,0	9,7	8,4	11,1	7,8	12,0
Mittl.Fehler des Mittels	3,6	2,7	3,1	2,2	3,3	2,9
Prüfgröße 2α			>0,1	>0,1	>0,1	>0,1
Signifikanz			n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tab. 5: Anteil lebhaft beweglicher Spermatozoen (%) vor, während und nach Testolactontherapie.

n.s. = nicht signifikant

Patienten	Monate vor Therapie		Während Therapie Monate nach Beginn			Monate nach Therapieende
Nr. Initialen	1,5	0	1	3	6	2,5
1 D.G.	0,94	2,35	0,94	5,16	2,73	1,44
2 J.D.	2,17	3,72	33,32	12,18	5,64	14,04
3 F.F.	2,48	13,00	23,40	24,96	18,03	0,41
4 M.H.	3,82	7,48	2,73	7,02	9,36	1,47
5 G.R.	1,32	1,24	0,12	1,55	3,90	/ / /
6 B.G.	5,45	0,65	4,70	4,70	5,45	6,30
7 L.H.	5,60	7,80	12,40	3,76	6,55	8,88
8 G.A.	7,00	2,35	4,96	9,35	3,90	10,36
9 L.B.	3,10	4,23	3,12	4,96	4,96	2,48
10 M.R.	3,10	1,17	1,88	2,48	5,46	0,44
11 K.K.	2,48	2,06	2,34	3,76	2,55	7,63
12 O.M.	5,46	3,27	4,90	9,92	4,96	7,95
13 H.U.	0,60	1,55	1,82	1,88	3,12	2,35
n	13	13	13	13	13	12
Median	3,10	2,35	3,12	4,96	4,96	4,39
Spannweite	6,4	12,38	33,19	234,1	15,48	13,63
Vertrauensbereich	2,17- 5,45	1,55- 4,23	1,88- 4,96	3,76- 9,35	3,9 - 5,64	1,47 - 7,95
Mittelwert	3,35	3,91	7,43	7,05	5,89	5,31
Standard- abweichung	2,00	3,54	9,98	6,28	4,07	4,49
Mittl.Fehler des Mittels	0,55	0,98	2,77	1,74	1,12	1,30
Prüfgröße 2α			>0,1	<0,01	<0,01	>0,1
Signifikanz			n.s.	s.	s.	n.s.

Tab. 6: Dichte beweglicher Spermatozoen (Mill/ml) vor, während und nach Testolactontherapie.

s. = signifikant; n.s. = nicht signifikant.

Patienten Nr. Initialen	Monate vor Therapie		Während Therapie Monate nach Beginn			Monate nach Therapieende
	1,5	0	1	3	6	
1 D.G.	0,19	0,94	0,28	2,58	0,78	0,00
2 J.D.	1,55	1,86	14,28	8,12	3,76	9,36
3 F.F.	0,93	9,75	9,36	12,48	5,15	0,21
4 M.H.	0,55	4,68	0,78	2,34	4,68	0,49
5 G.R.	0,89	0,16	0,00	0,51	2,34	/ / /
6 B.G.	2,18	0,38	2,82	1,88	3,27	3,50
7 L.H.	3,50	3,90	4,96	0,94	2,81	1,48
8 G.A.	4,20	1,18	3,72	4,68	2,73	4,44
9 L.B.	0,62	1,88	0,78	1,86	2,48	1,24
10 M.R.	1,55	0,39	0,47	0,93	2,34	0,11
11 K.K.	0,93	1,03	0,00	1,88	2,30	4,36
12 O.M.	3,12	1,09	2,80	6,20	2,48	3,98
13 H.U.	0,08	0,93	0,91	0,94	1,56	0,94
n	13	13	13	13	13	12
Median	0,93	1,09	0,91	1,88	2,48	1,36
Spannweite	4,13	9,60	14,28	11,97	4,37	9,36
Vertrauens- bereich	0,62- 2,18	0,93- 1,88	0,47- 3,72	0,94- 4,68	2,34- 3,27	0,49 - 3,98
Mittelwert	1,56	2,17	3,17	3,49	2,82	2,51
Standard- abweichung	1,32	2,64	4,26	3,53	1,18	2,76
Mittl. Fehler des Mittels	0,37	0,73	1,18	0,98	0,33	0,80
Prüfgröße 2α			>0,1	<0,05	<0,01	>0,1
Signifikanz			n.s.	s.	s.	n.s.

Tab. 7: Dichte lebhaft beweglicher Spermatozoen (Mill/ml) vor, während und nach Testolactontherapie.

s. = signifikant; n.s. = nicht signifikant.

Patienten Nr. Initialen	Monate vor Therapie		Während Therapie Monate nach Beginn			Monate nach Therapieende
	1,5	0	1	3	6	2,5
1 D.G.	12	10	6	12	12	/ / /
2 J.D.	/ /	54	62	53	62	52
3 F.F.	30	31	50	63	48	/ / /
4 M.H.	50	43	32	49	62	/ / /
5 G.R.	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ / /
6 B.G.	59	/ /	50	58	42	49
7 L.H.	47	44	44	44	38	32
8 G.A.	40	/ /	35	32	44	27
9 L.B.	34	30	38	40	22	20
10 M.R.	20	10	6	18	21	24
11 K.K.	48	44	26	20	/ /	33
12 O.M.	40	40	43	35	24	33
13 H.U.	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ / /
n	10	9	11	11	10	8
Median	40	40	38	40	40	33
Spannweite	47	44	56	51	50	32
Vertrauens- bereich	30 - 48	30 - 44	32 - 44	32 - 49	22 - 48	27 - 33
Mittelwert	38,0	34,0	35,6	38,5	37,5	33,8
Standard- abweichung	14,4	15,4	17,6	16,9	17,4	11,3
Mittl. Fehler des Mittels	4,5	5,1	5,3	5,1	5,5	4,0
Prüfgröße 2α			> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,05
Signifikanz			n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tab. 8: Anteil morphologisch normaler Spermatozoen (%) vor, während und nach Testolactontherapie.
n.s. = nicht signifikant.

Patienten	Monate vor Therapie		Während Therapie Monate nach Beginn			Monate nach Therapieende
Nr. Initialen	1,5	0	1	3	6	2,5
1 D.G.	1,13	0,94	0,56	2,06	0,94	/ / /
2 J.D.	/ /	3,35	59,02	10,76	5,83	12,17
3 F.F.	1,86	10,08	23,40	39,31	24,72	/ / /
4 M.H.	5,45	8,04	2,49	11,47	19,34	/ / /
5 G.R.	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ / /
6 B.G.	6,43	/ /	4,70	5,45	4,58	6,86
7 L.H.	6,58	6,86	10,91	4,14	7,11	9,47
8 G.A.	5,60	/ /	4,34	5,98	3,43	7,99
9 L.B.	2,11	2,82	2,96	4,96	2,73	1,24
10 M.R.	1,24	0,78	0,56	1,12	3,28	1,34
11 K.K.	2,98	2,73	2,03	1,88	/ /	7,19
12 O.M.	6,24	4,36	6,02	8,68	5,95	8,75
13 H.U.	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ / /
n	10	9	11	11	10	8
Median	4,21	3,35	4,34	5,45	5,20	7,59
Spannweite	5,45	9,30	58,46	38,20	23,78	10,93
Vertrauens- bereich	1,86- 6,24	2,73- 6,90	2,50- 6,00	4,14- 8,70	3,28- 7,11	6,86- 8,75
Mittelwert	3,96	4,44	10,64	8,71	7,79	6,88
Standard- abweichung	2,29	3,22	17,33	10,72	7,82	3,82
Mittl. Fehler des Mittels	0,73	1,07	5,22	3,23	2,47	1,35
Prüfgröße 2α			>0,1	>0,1	>0,1	>0,05
Signifikanz			n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tab. 9: Dichte morphologisch normaler Zellen (Mill/ml) vor, während und nach Testolactontherapie.
n.s. = nicht signifikant.

Patienten	Monate vor Therapie		Während Therapie Monate nach Beginn			Monate nach Therapieende
Nr. Initialen	1,5	0	1	3	6	2,5
1 D.G.	2,2	2,3	2,0	3,9	4,3	2,9
2 J.D.	5,0	5,7	3,9	5,3	5,2	5,4
3 F.F.	5,1	5,3	5,4	5,4	4,2	5,7
4 M.H.	3,2	4,0	3,8	3,5	7,3	5,8
5 G.R.	4,0	4,4	3,8	3,7	3,7	/ / /
6 B.G.	1,0	1,3	1,1	1,1	1,0	1,4
7 L.H.	3,2	3,3	3,2	3,0	2,5	2,0
8 G.A.	3,6	2,5	3,9	3,5	4,0	2,0
9 L.B.	2,3	3,1	3,4	4,2	4,0	3,5
10 M.R.	4,0	4,9	5,0	3,6	2,5	2,5
11 K.K.	8,5	6,2	9,7	6,8	6,5	5,7
12 O.M.	5,9	5,5	5,5	5,8	6,0	6,0
13 H.U.	2,6	2,5	3,3	2,9	3,0	3,3
n	13	13	13	13	13	12
Median	3,6	4,0	3,8	3,7	4,0	3,4
Spannweite	7,5	4,9	8,6	5,7	6,3	4,6
Vertrauensbereich	2,6- 5,0	2,5- 5,3	3,3- 5,0	3,5- 5,3	3,0- 5,2	2,5- 5,7
Mittelwert	3,9	3,9	4,2	4,1	4,2	3,9
Standard- abweichung	1,9	1,5	2,1	1,5	1,8	1,8
Mittl. Fehler des Mittels	0,5	0,4	0,6	0,4	0,5	0,5
Prüfgröße 2 α			>0,1	>0,1	>0,1	>0,1
Signifikanz			n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tab. 10: Volumen des Ejakulats (ml) vor, während und nach Testolactontherapie.

n.s. = nicht signifikant.

Patienten Nr. Initialen	Gesamtkollektiv			Responder		
	Monate nach Therapiebeginn			Monate nach Therapiebeginn		
	0	1	3	0	1	3
1 D.G.	4,3	6,6	5,0	--	--	--
3 F.F.	4,6	5,7	5,3	4,6	5,7	5,3
5 G.R.	4,6	8,6	7,1	4,6	8,6	7,1
6 B.G.	7,2	5,9	7,1	7,2	5,9	7,1
7 L.H.	6,1	8,7	8,6	--	--	--
8 G.A.	6,6	8,9	7,0	--	--	--
9 L.B.	5,5	6,1	14,5	5,5	6,1	14,5
10 M.R.	5,4	9,6	5,7	5,4	9,6	5,7
12 O.M.	5,9	5,0	7,3	5,9	5,0	7,3
13 H.U.	8,3	8,7	8,6	8,3	8,7	8,6
n	10	10	10	7	7	7
Mittelwert	5,9	7,4	7,6	5,9	7,1	7,9
Standard- abweichung	1,3	1,7	2,7	1,4	1,8	3,1
Mittl. Fehler des Mittels	0,4	0,5	0,9	0,5	0,7	1,6
Prüfgröße 2α		<0,05	<0,01		>0,1	<0,05
Signifikanz		s.	s.		n.s.	s.

Tab. 11: Testosteronkonzentration im Serum (ng/ml) vor und während Testolactontherapie beim Gesamtkollektiv und bei den Respondern.
s. = signifikant; n.s. = nicht signifikant.

Patienten Nr. Initialen	Gesamtkollektiv			Responder		
	Monate nach Therapiebeginn			Monate nach Therapiebeginn		
	0	1	3	0	1	3
1 D.G.	56,1	15,6	14,6	--	--	--
3 F.F.	10	10	10	10	10	10
5 G.R.	57,3	14,8	19,2	57,3	14,8	19,2
6 B.G.	50,0	41,7	70,9	50,0	41,7	70,9
7 L.H.	67,4	15,5	23,2	--	--	--
8 G.A.	41,1	37,2	14,9	--	--	--
9 L.B.	51,7	38,9	33,6	51,7	38,9	33,6
10 M.R.	38,2	20,0	54,2	38,2	20,0	54,2
12 O.M.	25,8	10	16,8	25,8	10	16,8
13 H.U.	35,8	47,9	22,6	35,8	47,9	22,6
n	10	10	10	7	7	7
Mittelwert	43,3	25,2	28,1	38,4	26,1	32,5
Standard- abweichung	16,9	14,5	19,7	16,5	16,2	22,3
Mittl. Fehler des Mittels	5,3	4,6	6,2	6,3	6,1	8,4
Prüfgröße 2α	<0,02		>0,05	>0,1		>0,1
Signifikanz	s.		n.s.	n.s.		n.s.

Tab. 12: Östradiolkonzentration im Serum (pg/ml) vor und während Testolactontherapie beim Gesamtkollektiv und bei den Respondern.
s. = signifikant; n.s. = nicht signifikant.

Patienten	Gesamtkollektiv			Responder		
	Monate nach Therapiebeginn			Monate nach Therapiebeginn		
Nr. Initialen	0	1	3	0	1	3
1 D.G.	0,077	0,423	0,343	--	--	--
3 F.F.	0,457	0,565	0,527	0,457	0,565	0,527
5 G.R.	0,080	0,578	0,371	0,080	0,578	0,371
6 B.G.	0,144	0,142	0,100	0,144	0,142	0,100
7 L.H.	0,091	0,559	0,370	--	--	--
8 G.A.	0,160	0,239	0,467	--	--	--
9 L.B.	0,106	0,158	0,430	0,106	0,158	0,430
10 M.R.	0,142	0,479	0,105	0,142	0,479	0,105
12 O.M.	0,228	0,498	0,435	0,228	0,498	0,435
13 H.U.	0,231	0,181	0,050	0,231	0,181	0,050
n	10	10	10	7	7	7
Mittelwert	0,172	0,382	0,353	0,198	0,372	0,336
Standard- abweichung	0,146	0,182	0,143	0,128	0,201	0,167
Mittl. Fehler des Mittels	0,036	0,057	0,045	0,048	0,076	0,063
Prüfgröße 2α	$< 0,02$		$< 0,02$	$> 0,05$		$> 0,05$
Signifikanz	s.		s.	n.s.		n.s.

Tab. 13: Testosteron/Östradiol-Quotient im Serum ($\times 1000$) vor und während Testolactontherapie beim Gesamtkollektiv und bei den Respondern.

s. = signifikant; n.s. = nicht signifikant.

Patienten Nr. Initialen	Gesamtkollektiv			Responder		
	Monate nach Therapiebeginn			Monate nach Therapiebeginn		
	0	1	3	0	1	3
1 D.G.	2,00	3,80	5,10	--	--	--
3 F.F.	7,28	7,37	7,85	7,28	7,37	7,85
5 G.R.	7,40	8,52	10,34	7,40	8,52	10,34
6 B.G.	6,00	7,20	5,40	6,00	7,20	5,40
7 L.H.	0,90	2,50	0,00	--	--	--
8 G.A.	3,25	8,70	5,93	--	--	--
9 L.B.	9,39	11,70	12,92	9,39	11,70	12,92
10 M.R.	2,90	3,44	2,00	2,90	3,44	2,00
12 O.M.	7,85	12,24	7,89	7,85	12,24	7,89
13 H.U.	3,00	5,70	4,10	3,00	5,70	4,10
n	10	10	10	7	7	7
Mittelwert	5,0	7,1	6,2	6,2	8,0	7,2
Standard- abweichung	2,92	3,33	3,80	2,47	3,13	3,72
Mittl. Fehler des Mittels	0,92	1,05	1,20	0,93	1,18	1,41
Prüfgröße 2α		<0,01	>0,05		<0,02	>0,1
Signifikanz		s.	n.s.		s.	n.s.

Tab. 14: LH-Konzentration im Serum (mE/ml) vor und während Testolacton-
therapie beim Gesamtkollektiv und bei den Respondern.
s. = signifikant; n.s. = nicht signifikant.

Patienten Nr. Initialen	Gesamtkollektiv			Responder		
	Monate nach Therapiebeginn			Monate nach Therapiebeginn		
	0	1	3	0	1	3
1 D.G.	3,3	5,2	5,2	--	--	--
3 F.F.	5,8	8,4	7,9	5,8	8,4	7,9
5 G.R.	6,4	9,9	8,2	6,4	9,9	8,2
6 B.G.	5,7	8,3	7,0	5,7	8,3	7,0
7 L.H.	1,8	2,2	1,7	--	--	--
8 G.A.	3,2	4,5	1,3	--	--	--
9 L.B.	8,2	11,1	9,9	8,2	11,1	9,9
10 M.R.	2,4	3,7	2,9	2,4	3,7	2,9
12 O.M.	6,0	7,7	6,6	6,0	7,7	6,6
13 H.U.	8,4	10,9	10,4	8,4	10,9	10,4
n	10	10	10	7	7	7
Mittelwert	5,1	7,2	6,4	6,1	8,6	7,5
Standard- abweichung	2,3	3,1	0,9	2,0	2,5	2,5
Mittl. Fehler des Mittels	0,7	1,0	0,9	0,8	1,0	0,9
Prüfgröße 2α		$< 0,01$	$< 0,01$		$< 0,01$	$< 0,01$
Signifikanz		s.	s.		s.	s.

Tab. 15: FSH-Konzentration im Serum (mE/ml) vor und während Testolacton-therapie beim Gesamtkollektiv und bei den Respondern.
s. = signifikant.

Patienten Nr. Initialen	Veränderung der Spermatozoendichte		Veränderung der Gesamtspermatozoenzahl	
	Testolacton	Kallikrein	Testolacton	Kallikrein
2 J.D.	+ 10,2	- 6,2	+ 52,75	- 4,67
3 F.F.	+ 37,6	+ 1,35	+ 162,15	+ 3,30
4 M.H.	+ 12,5	+ 119,40	+ 100,0	+ 542,9
6 B.G.	+ 4,08	- 14,0	+ 4,42	- 23,45
7 L.H.	- 0,75	+ 5,05	- 5,33	- 12,4
10 M.R.	+ 3,9	+ 0,0	- 0,85	- 3,4
11 K.K.	+ 1,05	+ 2,0	+ 2,55	+ 33,1
12 O.M.	+ 11,55	+ 0,8	+ 70,25	+ 26,1
13 H.U.	+ 3,95	+ 4,67	+ 12,6	+ 27,31
n	9	9	9	9
Mittelwert	+ 9,34	+ 12,57	+ 44,28	+ 68,12
Standard- abweichung	11,57	40,50	57,64	178,95
Mittl. Fehler des Mittels	3,06	13,50	19,21	59,65
Prüfgröße 2α	>0,1		>0,1	
Signifikanz	n.s.		n.s.	

Tab. 16: Vergleich der Veränderung der Spermatozoendichte (Mill/ml) und der Gesamtspermatozoenzahl (Mill/Ejakulat) unter Testolacton- und unter Kallikreinthherapie.
n.s. = nicht signifikant.

Patienten Nr. Initialen	Veränderung des Anteils beweglicher Spermatozoen		Veränderung des Anteils lebhaft beweglicher Spermatozoen	
	Testolacton	Kallikrein	Testolacton	Kallikrein
2 J.D.	- 5,0	$\pm$ 0	$\pm$ 0	$\pm$ 0
3 F.F.	- 2,5	- 7,5	- 7,5	- 12,5
4 M.H.	- 7,5	- 5,0	- 2,5	- 16,0
6 B.G.	$\pm$ 0	$\pm$ 0	$\pm$ 0	$\pm$ 0
7 L.H.	- 7,5	- 5,0	- 12,5	+ 10,0
10 M.R.	+ 5,0	+ 22,5	$\pm$ 0	+ 15,0
11 K.K.	+ 8,4	+ 17,9	+ 16,7	+ 2,5
12 O.M.	- 2,5	- 2,5	+ 2,5	+ 10,0
13 H.U.	- 5,0	- 5,0	+ 2,5	$\pm$ 0
n	9	9	9	9
Mittelwert	- 1,9	+ 1,7	- 0,1	+ 1,0
Standard- abweichung	5,76	10,82	7,98	10,21
Mittl. Fehler des Mittels	1,02	3,61	2,66	3,40
Prüfgröße 2α	>0,1		>0,1	
Signifikanz	n.s.		n.s.	

Tab. 17: Vergleich der Veränderung des Anteils beweglicher und lebhaft beweglicher Spermatozoen (%) unter Testolacton- und unter Kallikreinthherapie.
n.s. = nicht signifikant.

Patienten Nr. Initialen	Veränderung der Dichte beweglicher Spermatozoen		Veränderung der Dichte lebhaft beweglicher Spermatozoen	
	Testolacton	Kallikrein	Testolacton	Kallikrein
2 J.D.	+ 5,97	- 3,08	+ 4,24	- 1,70
3 F.F.	+ 13,75	- 0,67	+ 3,48	- 0,98
4 M.H.	+ 2,52	+ 20,28	+ 0,90	- 7,51
6 B.G.	+ 2,04	- 4,89	+ 1,30	+ 0
7 L.H.	- 1,55	+ 1,75	- 1,83	+ 1,99
10 M.R.	+ 1,84	+ 1,40	+ 0,67	+ 0,93
11 K.K.	+ 0,88	+ 1,71	+ 1,11	+ 0,66
12 O.M.	+ 3,08	- 0,03	+ 2,24	+ 1,64
13 H.U.	+ 1,43	+ 1,17	+ 0,75	+ 0,39
n	9	9	9	9
Mittelwert	+ 3,33	+ 1,96	+ 1,43	- 0,51
Standard- abweichung	4,38	7,24	1,76	2,87
Mittl. Fehler des Mittels	1,46	2,41	0,59	0,96
Prüfgröße 2α	$>0,1$		$>0,05$	
Signifikanz	n.s.		n.s.	

Tab. 18: Veränderung der Dichte beweglicher und lebhaft beweglicher Spermatozoen (Mill/ml) unter Testolacton- und unter Kallikrein-therapie.

n.s. = nicht signifikant.

Patienten Nr. Initialen	Veränderung des Anteils normaler Spermatozoen		Veränderung der Dichte normaler Spermatozoen	
	Testolacton	Kallikrein	Testolacton	Kallikrein
2 J.D.	+ 3,5	- 10,5	+ 4,95	- 10,5
3 F.F.	+ 25,0	- 33,0	+ 26,05	- 2,85
4 M.H.	+ 9,0	+ 3,5	+ 8,66	+ 81,10
7 L.H.	- 4,5	- 4,0	- 1,10	+ 0,26
10 M.R.	+ 4,5	$\pm$ 0	+ 1,19	$\pm$ 0
11 K.K.	- 26,0	+ 2,0	- 0,97	+ 0,12
12 H.U.	- 10,5	+ 13,0	+ 2,02	+ 2,12
n	7	7	7	7
Mittelwert	+ 0,14	- 4,14	+ 5,83	+ 10,04
Standard- abweichung	16,05	14,61	9,56	31,61
Mittl. Fehler des Mittels	6,06	2,65	3,61	11,95
Prüfgröße 2α	>0,1		>0,1	
Signifikanz	n.s.		n.s.	

Tab. 19: Vergleich der Veränderung des Anteils morphologisch normaler Spermatozoen (%) und der Dichte morphologisch normaler Spermatozoen (Mill/ml) unter Testolacton- und unter Kallikreintherapie.
n.s. = nicht signifikant.

8. Literaturverzeichnis

1. Aafjes, J.H., Vijver v.d., J.C.M., Schenck, P.E.
The Duration of Infertility: An Important Datum for the Fertility Prognosis of Men with Semen Abnormalities
Fertil Steril 30:423 - 425 (1978)
2. Barone, R.M., Shamonki, I.M., Siiteri, P.K., Judd, H.L.
Inhibition of Peripheral Aromatization of Androstendione to Estrone in Postmenopausal Women with Breast Cancer Using Delta-1-Testolactone
J Clin Endocrinol Metab 49:672 - 676 (1979)
3. Batterink, G.J., Kremer, J., Jager, S.
The effect of oral Kallikrein treatment on sperm motility in asthenozoospermia
Int J Androl 6:173 - 179 (1983)
4. Cantino, T.J., Gordan, G.S.
High-Dosage Delta-1-Testolactone Therapy of Disseminated Carcinoma of the Breast
Cancer 20:458 - 461 (1967)
5. Chemes, H.E., Pasqualini, T., Rivarola, M.A., Bergadá, C.
Is testosterone involved in the initiation of spermatogenesis in humans? A clinicopathological presentation and physiological considerations in four patients with Leydig cell tumors of the testis or secondary Leydig cell hyperplasia
Int J Androl 5:229 - 245 (1982)
6. Clark, R.V., Sherins, R.J.
Clinical Trial of Testolactone for Treatment of Idiopathic Male Infertility
J Androl 4:33 (1983)
7. Cornhaire, F.H.
Tamoxifen. In Treatment of Male Infertility.
Ed. by Bain, J., Schill W.-B., Schwarzstein L., S. 45 - 53
Springer, Berlin 1982
8. D'Agata, R., Aliffi, A., Maugeri, G., Mongioi, A., Vicari, E., Gulizia, S., Polosa, P.
Hydrotestolactone lowers serum oestradiol and PRL levels in normal men: Evidence of a role of oestradiol in PRL secretion
Clinical Endocrinology 17: 495 - 499 (1982)
9. Dao, T.L.
Estrogen Synthesis in Human Breast Tumor and Its Inhibition by Testolactone and Bromoandrostenedione
Cancer Res 42:3338 - 3341 (1982)
10. Dekker, M.
Clinical and Biochemical Analysis
In Handbook of Radioimmunoassay, ed. by Abraham, G.E.
Vol 5:591 - 656 (1977)

11. Hafström L., Ihse I., Jönsson P.-E., Lunderquist A., Stridbeck H.
Intraarterial 5-FU infusion with or without oral Testolactone
treatment in irresectable pancreatic cancer
Acta Chir Scand 146:445 - 448 (1980)
12. Hilf, R., Johnson, M.M., Breuer, C., Freeman, J., Borman, A.
Comparative biochemistry of three transplantable mammary tumors
as influenced by steroid therapy
J Nat Cancer Inst 31:541 - 555 (1963)
13. Hirsh, A.V., Tyler, J.P.P., Landon, G., Pugh, R.C.B., Cameron, K.M.,
Pryor, J.P., Collins, W.P.
Testicular testosterone concentration, interstitial cell density
and spermatogenesis in infertile men
Int J Androl 4:409 - 420 (1981)
14. Immich, H.
Medizinische Statistik
Schattauer, Stuttgart 1974
15. Jones, T.M., Fang, V.S., Landau, R.L., Rosenfield, R.
Direct inhibition of Leydig cell function by estradiol
J Clin Endocrinol Metab 47:1368 - 1373 (1978)
16. Kalla, N.R., Nisula, B.C., Menard, R., Loriaux, D.L.
The effect of estradiol on testicular testosterone biosynthesis
Endocrinol 106:36 - 39 (1980)
17. Kato, J., Onouchi, T., Okinaga, S., Ito, N.
Estradiol receptor in rat testis
Endocrinol 94:902 - 907 (1974)
18. Leinonen, P., Bolton, A., Kontturi M., Vihko, R.
Rapid endocrine effects of Tamoxifen and Testolactone in prostatic
carcinoma patients
The Prostate 3:589 - 597 (1982)
19. Lerner, L.J., Bianchi, A., Borman, A.
Testolactone a nonandrogenic augmentor and inhibitor of androgens
Cancer 13:1201 - 1205 (1960)
20. Maass H.
Das metastasierende Mammakarzinom
Sexualmed 5:79 - 81 (1976)
21. Maass H.
Endokrine Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms
Gynäkologie 10:183 - 187 (1977)
22. Manlimos, F.S., Abraham, G.E.
Analytical Letters
8 (June), 403, (1975)

23. Marynick, S.P., Loriaux, D.L., Sherins, R.J., Pita, J.C.,
Lipsett, M.B.
Evidence that Testosterone can suppress pituitary gonadotropine
secretion indepently of peripheral aromatization
J Clin Endocrinol Metab 49:396 - 398 (1979)
24. Nagler, H.M., White, R.V., Dyrenfurth I., Hembree, W.C.
The effect of Delta-1-Testolactone on serum testosterone and
estradiol in the adult male rat
Fertil Steril 40:818 - 822 (1983)
25. Neumann, F.
Sexualhormone
In Gauer, Kramer, Jung; Physiologie des Menschen; Bd. 19
Sonderdruck aus Endokrinologie II; S.215 - 348
U & S,München 1977
26. Neumann J., Glander H.-J., Schreiber, G., Engel, S.
Kallikreintherapie bei Asthenozoospermie
Dermatol. Monatsschr. 171:102 - 105 (1985)
27. Nieschlag E., Freischem, C.W.
Androgen Therapy in hypogonadism
In Treatment of Male Infertility
ed. by Bain, J., Schill, W.-B., Schwarzstein L., S. 103 - 115
Springer, Berlin 1982
28. Nowakowski, H.
Möglichkeiten und Grenzen der endokrinen Therapie des metastasie-
renden Mammacarcinoms
Verhandlungen der dtsch.Ges.f. Innere Medizin, S. 505 - 518
Hrsg. Schlegel, B.
J.F. Bergmann Verlag 1967
29. Nowakowski, H.
Die endokrine Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms der
Frau
Der Internist 9:380 - 388 (1968)
30. Nowakowski, H.
Der gegenwärtige Stand der endokrinen Therapie in der Palliativ-
behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms der Frau
Chirurg 39:258 - 263 (1968)
31. Padrón, R.S., Nodarse, M.
Effect of Indomethacin on semen of infertile men
Int J Androl 2:110 - 116 (1979)
32. Papaioannou, N., Volk, H.
Massive doses of Delta-1-Testolacton for advanced breast cancer
preliminary report
Cancer Chemotherapy Reports 50:323 - 326 (1966)
33. Rodriguez-Rigau, L.J., Smith, K.D., Steinberger E.
Cigarette smoking and semen quality
Fertil Steril 38:115 - 116

34. Schellen, A.M.C.M.
Clomiphene citrate in the treatment of male infertility
In Treatment of Male Infertility
ed. by Bain, J., Schill, W.-B., Schwarzstein L., S. 33 - 44
Springer, Berlin 1982
35. Schill, W.-B.
Kallikrein as a therapeutical means in the treatment of male
infertility
In Kinogenases Kallikrein; 4th Symposium on Physiological Proper-
ties and Pharmacological Rationale
Ed. by Haberland, G.L., Rohen, J.W., Suzuki, T., S. 251 - 280
Schattauer, Stuttgart 1977
36. Schill, W.-B.
Kallikrein im Doppelblindversuch bei idiopathischer Oligozoospermie
Hautarzt 29:319 - 322
37. Schill, W.-B., Landthaler, M.
Erfahrungen mit dem Antiöstrogen Tamoxifen zur Therapie der
Oligozoospermie
Hautarzt 32:306 - 308 (1981)
38. Schill, W.-B.
Kinin-releasing pancreatic proteinase Kallikrein
In Treatment of Male Infertility
Ed. by Bain, J., Schill, W.-B., Schwarzstein, L., S.125 - 142
Springer, Berlin 1982
39. Schill, W.-B.
Aktueller Stand der medikamentösen Therapie männlicher Fertili-
tätsstörungen
Hautarzt 33:468 - 480 (1982)
40. Schill, W.-B.
Therapie der idiopathischen Astheno- und Oligozoospermie mit
Pentoxyfillin
Fortschr. Med. 100:696 - 700 (1982)
41. Schill, W.-B.
Neue Aspekte der medikamentösen Therapie der männlichen Infer-
tilität
Fertilität, im Druck (1986)
42. Schill, W.-B.
Neue Entwicklungen in der Behandlung der Oligozoospermie
Hautarzt, im Druck (1986)
43. Schirren, C.
Praktische Andrologie
Karger, Basel 1982
44. Segaloff, A.
Delta-1-Testolactone: Clinical trials
Cancer Research 42:3387 - 3388 (1982)

45. Sholiton, L.J., Srivastava, L., Talor, B.B.
The in-vitro and in-vivo effects of diethylstilbestrol on testicular synthesis of testosterone
Steroids 26:797 - 806 (1975)
46. Siiteri, P.K., Thompson, E.A.
Studies of human placental aromatase
J Steroid Biochem 6:317 - 322 (1975)
47. Thiel, W., Schreiber, G., Zapf, W.
Zur Kallidinogenase-Behandlung bei Fertilitätsstörungen des Mannes
Dermatol Monatsschr 168:542 - 546 (1982)
48. Török, L.
Spermatologische und endokrinologische Untersuchungen während der Kallikrein-Behandlung subfertiler Männer
Dermatol Monatsschr 166:119 - 125 (1980)
49. Vermeulen, A., Comhaire, F.
Hormonal effects of an antiestrogen Tamoxifen in normal and oligospermic men
Fertil Steril 29:320 - 327 (1978)
50. Vigersky, R.A., Glass, A.R.
Effects of Delta-1-Testolactone on the pituitary-testicular axis in oligospermic men
J Clin Endocrinol Metab 52:897 - 902 (1981)
51. Vigersky, R.A., Mazingo, D., Eil, C., Purohit, V., Bruton, J.
The antiandrogenic effects of Delta-1-Testolactone in vivo in rats and in vivo in human cultured fibroblasts, rat mammary carcinoma cells, and rat prostate cytosol
Endocrinol 110:214 - 219 (1982)
52. Volk, H., Deupree, R.H., Goldenberg, I.S., Wilde, R.C., Carabasi, R.A., Escher, G.C.
A dose response evaluation of Delta-1-Testolactone in advanced breast cancer
Cancer 33:9 - 13 (1974)
53. Wang, C., Chang, C.-W., Wong, K.-K., Yeung, K.-K.
Comparison of the effectiveness of placebo, clomiphen citrate, mesterolone, pentoxifylline, and testosterone rebound therapy for the treatment of idiopathic oligospermia
Fertil Steril 40:358 - 364 (1983)
54. Yanaihara, T., Roen, P., Troen, B., Troen, M.
Studies of the human testis. III. Effect of estrogen on testosterone formation in human testis in vitro
J Clin Endocrinol Metab 34:968 - 973 (1972)

Danksagung

Herrn Prof.Dr.med. W.-B. Schill danke ich herzlich für die Überlassung des Dissertationsthemas und für seine freundliche Hilfsbereitschaft, Beratung und Unterstützung der Arbeit, die ich zu jeder Zeit in Anspruch nehmen durfte.

Für die geduldige Beratung und Hilfestellung bei der Gestaltung und Anfertigung der Grafiken danke ich Herrn W. Troll.

Lebenslauf

Name	Franziska Maria Reiter
Geburtsdatum	06.04.1960
Geburtsort	Garmisch-Partenkirchen
Vater	Dr.rer.nat. Reinhold Reiter, Physiker; Leiter a.D. des Instituts für Atmos- phärische Umweltforschung der Fraun- hofer-Gesellschaft in Garmisch-Par- tenkirchen
Mutter	Mirjam Reiter, geb. David, Diplomchemikerin
1966 - 1970	Grundschule Partenkirchen
1970 - 1979	St. Irmingard-Gymnasium Garmisch- Partenkirchen
1979	Abitur ebenda
10/1979 - 2/1980	Studium des Fotoingenieurwesens an der Fachhochschule Köln
5/1980 - 11/1986	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München

